

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»

# **ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Учебно-методическое пособие*

Екатеринбург  
Издательство УГМУ  
2016

УДК 615.1(075.8)  
ББК 52.82  
Х462

*Печатается по решению Методической комиссии специальности  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
(протокол № 4 от 27.11.2015 г.)*

*Ответственный редактор  
д-р фармацевт. наук О.А. Мельникова*

*Рецензенты:  
член – корр. РАН В.Л. Русинов  
д-р хим. наук В.Д. Тхай*

Х462 *Химическая структура, свойства и фармацевтический анализ сульфаниламидных препаратов [Текст] : уч.-метод. пособие / Под ред. О.А. Мельниковой; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016. — 144 с.*

ISBN 978–5–89895–797–1

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям по фармацевтической химии студентов 3 курса фармацевтического факультета.

УДК 615.1(075.8)  
ББК 52.82

# СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	4
МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ . . . . .	5
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ . . . . .	14
1. История открытия сульфаниламидных препаратов . . . . .	14
2. Связь «химическая структура — физиологическая активность» сульфаниламидных препаратов. . . . .	16
3. Механизм и спектр действия сульфаниламидных препаратов . . . .	20
4. Классификация сульфаниламидных препаратов . . . . .	24
5. Синтез сульфаниламидных препаратов . . . . .	26
6. Физико-химические свойства сульфаниламидных препаратов . . .	27
7. Доброкачественность сульфаниламидных препаратов . . . . .	28
I. Качественный анализ сульфаниламидных препаратов . . . . .	41
II. Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей. . . . .	54
III. Количественный анализ сульфаниламидных препаратов . . . . .	58
8. Хранение и применение сульфаниламидных препаратов . . . . .	68
ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА . . . . .	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	73
ПРИЛОЖЕНИЯ . . . . .	74
Приложение 1. Тестовые задания . . . . .	74
Приложение 2. Примеры билетов входного контроля . . . . .	80
Приложение 3. Методики анализа сульфаниламидных препаратов по отечественным фармакопеям . . . . .	85
Приложение 4. Методики анализа сульфаниламидных препаратов по зарубежным фармакопеям . . . . .	95
Ответы на тестовые задания . . . . .	114
Ответы на билеты входного контроля . . . . .	115

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что сульфаниламидные препараты были первой группой химиотерапевтических антибактериальных средств широкого спектра действия, которые нашли широкое применение в практической медицине. Однако с появлением пенициллина, а впоследствии и других классов антибиотиков, применение сульфаниламидов несколько сократилось. Несмотря на это, препараты этой группы не потеряли своего значения и в некоторых случаях до сих пор успешно применяются для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами, в качестве монотерапии и в комбинации с другими антибактериальными препаратами.

В связи с сохраняющимся интересом к сульфаниламидным препаратам со стороны медицинских и фармацевтических работников представляется актуальным изучение их химической структуры, свойств и методов фармацевтического анализа, что легло в основу данного учебно-методического пособия.

В представленном учебно-методическом пособии содержатся сведения об истории открытия сульфаниламидных препаратов. Изучены вопросы взаимосвязи химической структуры производных амида сульфаниловой кислоты и их физиологической активности, механизм и спектр противомикробного действия, общий принцип синтеза, приведена актуальная классификация сульфаниламидных препаратов (фармакологическая и химическая). В настоящем пособии подробно рассмотрены физико-химические свойства производных амида сульфаниловой кислоты, а также приведен полный фармацевтический анализ указанных препаратов, включающий качественный анализ, испытание на чистоту и допустимые пределы примесей, а также методы количественного определения.

Учебно-методическое пособие содержит практическую часть, оформленную в виде лабораторной работы.

Настоящее пособие составлено в соответствии с Программой по фармацевтической химии, требованиям Государственной фармакопеи РФ и действующих нормативных документов. Пособие предназначено для самостоятельной работы студентов очного и заочного отделений фармацевтического факультета.



# МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ

## 1. Самоподготовка к занятию

### 1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламидов), применяемых в медицинской практике: *сульфаниламида (стрептоцид), сульфацила натрия (сульфацил-натрия), сульфадимидина (сульфадимезина), норсульфазола, сульфадиметоксина, сульфалена, фталилсульфаметизола (фталазола), салазопиридазина, сульфаметоксазола + триметоприма (ко-триметоксазола, бисептола) и др.*;
- способы получения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных амида сульфаниловой кислоты;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты.

### 1.2. План самоподготовки

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данного учебно-методического пособия;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данном учебно-методическом пособии.

### **1.3. Рекомендуемая литература**

#### **А. Обязательная:**

1. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч. / В.Г. Беликов. — Пятигорск, 2003.
2. Фармацевтическая химия: учебное пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. — 3-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание: в 3 т. — М.: ФЭМБ, 2015.
4. Беликов, В.Г. Лабораторные работы по фармацевтической химии: учебное пособие / В.Г. Беликов, Е.Н. Вергейчик, Е.В. Компанцева [и др.] / под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — Пятигорск, 2003.
5. Саушкина, А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / А.С. Саушкина / под ред. В.Г. Беликова. — Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003.

#### **Б. Дополнительная:**

1. Арзамасцев, А.П. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учеб. лит. для студентов фарм. вузов и факультетов / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова [и др.]. — М.: Медицина, 2001.

### **1.4. Контрольные вопросы**

1. Какова общая химическая структура лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты?
2. Какие физические и химические свойства характерны для лекарственных веществ указанной группы?
3. Какие функциональные группы обуславливают химические свойства лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты?
4. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность лекарственных веществ указанной группы? Ответ подтвердите примерами и соответствующими уравнениями химических реакций.

5. Какими реакциями можно открыть серу в сульфаниламидных препаратах? Ответ подтвердите уравнениями химических реакций на примере стрептоцида и норсульфазола.
6. Какие реакции являются селективными для доказательства подлинности отдельных лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
7. Можно ли идентифицировать лекарственные вещества указанной группы физико-химическими методами? Ответ подтвердите примерами.
8. Чем можно объяснить наличие полосы поглощения в УФ области спектра у лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты?
9. Какие полосы поглощения наиболее характерны в ИК области спектра для сульфаниламидных препаратов?
10. Какой метод анализа используется для определения посторонних примесей в лекарственных веществах, производных амида сульфаниловой кислоты? Какие примеси при этом можно обнаружить?
11. Допустимо ли во фталазоле наличие примеси норсульфазола? С помощью какого метода ее можно обнаружить? Как учитывается содержание норсульфазола при количественном определении фталазола?
12. Перечислите возможные методы количественного определения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
13. Какие титриметрические методы могут использоваться для количественного определения лекарственных веществ указанной группы? Напишите уравнения химических реакций. Укажите условия титрования.
14. Какие физико-химические методы могут использоваться для количественного определения сульфаниламидных препаратов? Приведите способы расчета содержания лекарственных веществ указанными методами.
15. Какой метод количественного определения является фармакопейным для большинства лекарственных веществ,

- производных амида сульфаниловой кислоты? Напишите уравнения химических реакций. Укажите условия определения.
16. Каков механизм фармакологического действия лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты? Каков характер заболеваний, при которых назначаются сульфаниламидные препараты?
  17. Объясните, что такое «продолжительное» действие лекарственного препарата? Какие сульфаниламидные препараты можно отнести к данной группе? В чем состоит особенность их применения?
  18. Обоснуйте условия хранения сульфаниламидных препаратов. Какие функциональные группы в них наименее стабильны?
  19. Укажите возможные процессы разложения лекарственных веществ, амида сульфаниловой кислоты при хранении.
  20. Укажите формы выпуска сульфаниламидных препаратов.

### **1.5. Задачи для самостоятельного решения**

1. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) ( $M_r = 254,24$  г/моль), формулу индикатора нейтрального красного, переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску сульфацил-натрия. чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,00$ ).
2. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) ( $M_r = 254,24$  г/моль), формулу индикатора нейтрального красного, переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 0,98$ ), который пойдет на титрование навески сульфацил-натрия массой 0,1564 г.
3. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) ( $M_r = 254,24$  г/моль), формулу индикатора нейтрального красного, переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте

содержание сульфацил-натрия (%), если на титрование навески массой 0,2894 г было израсходовано 11,4 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 0,99$ ).

4. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида ( $M.M. = 172,21$  г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску стрептоцида, чтобы на титрование пошло 10,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 0,99$ ).
5. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида ( $M.M. = 172,21$  г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования. Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,01$ ), который пойдет на титрование навески стрептоцида массой 0,2436 г.
6. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида ( $M.M. = 172,21$  г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования. Рассчитайте содержание стрептоцида (%), если на титрование навески массой 0,2476 г было израсходовано 14,05 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,02$ ).
7. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфадиметоксина ( $M.M. = 310,33$  г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски тропеолина 00 в точке конца титрования. Рассчитайте молярную массу сульфадиметоксина в пересчете на сухое вещество, титр по определяемому веществу, навеску сульфадиметоксина, чтобы на титрование пошло 10,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,00$ ). Потеря в массе при высушивании составила 0,42%.

8. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфадиметоксина (М.м. = 310,33 г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски тропеолина 00 в точке конца титрования. Рассчитайте массу взятой навески, если на ее титрование было израсходовано 12 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,00$ ).
9. Количественное определение сульфадиметоксина (М.м. = 310,33 г/моль) проведено броматометрическим методом. Какую массу нужно взять, чтобы на титрование потребовалось 15 мл 0,1 М титрованного раствора?
10. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида (М.м. = 172,21 г/моль) в таблетках методом нитритометрии. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание стрептоцида, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,2584 г израсходовано 13,9 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,02$ ). Средняя масса одной таблетки 0,535 г.
11. Соответствует ли содержание фталазола в таблетках требованиям ФС (должно быть 0,475–0,525 г в пересчете на среднюю массу таблетки), если 0,06012 г порошка растертых таблеток обработали соответствующим образом и довели до метки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, отфильтровали? Фильтрат объемом 2,0 мл довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 263 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна 0,463.

Оптическая плотность раствора РСО фталазола, приготовленного из навески массой 0,05000 г по той же схеме, что и испытуемый раствор, в тех же условиях равна 0,429. Средняя масса таблетки 0,582 г.

## **2. Работа на занятии**

### **2.1. Объекты исследования:**

*см. раздел «Лабораторная работа»*

### **2.2. Цель занятия:**

- изучить свойства, реакции идентификации и методы количественного определения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- приобрести практические навыки по оценке качества лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты, по внешнему виду, подлинности, испытаниям на чистоту и количественному содержанию;
- освоить методы количественного определения на примере лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты.

#### **2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:**

- формулы, латинские, международные, русские и химические названия лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламидов), применяемых в медицинской практике: *сульфаниламида (стрептоцид), сульфацетамида-натрия (сульфацил-натрия), сульфадимидина (сульфадимезина), норсульфазола, сульфадиметоксина, сульфалена, фталилсульфаметизола (фталазола), салазопиридазина, сульфаметоксазола + триметоприма (ко-триметоксазола, бисептола) и др.*;
- способы получения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты, применяемых в медицинской практике;
- физико-химические свойства и реакции идентификации соединений, производных амида сульфаниловой кислоты;
- методы испытания на чистоту лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- методы количественного определения лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;

- условия хранения, формы выпуска и применение в медицинской практике лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты.

**2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:**

- выполнять реакции идентификации соединений, производных амида сульфаниловой кислоты;
- выполнять испытания на чистоту лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения;
- проводить количественное определение лекарственных веществ, производных амида сульфаниловой кислоты;
- проводить расчет содержания действующих веществ в лекарственных препаратах;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

**2.3. План занятия**

1. Проверка подготовленности к занятию:
  - по тестовым заданиям (приложение 1);
  - по билетам входного контроля (приложение 2);
  - методом опроса;
  - решением ситуационных задач.
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.



## **2.4. Самостоятельная работа студентов**

**Задание 1.** Провести сравнительную оценку физико-химических свойств лекарственных веществ:

- стрептоцид,
- сульфацил-натрий,
- норсульфазол,
- сульфадиметоксин,
- фталазол.

**Задание 2.** Провести реакции идентификации стрептоцида, сульфацил-натрия, сульфадиметоксина, сульфалена, норсульфазола, этазола, фталазола (на выбор).

**Задание 3.** Провести фармакопейный анализ предложенного лекарственного препарата.

**Задание 4.** Оформить отчет и протокол анализа.

## **2.5. Итоговый контроль**

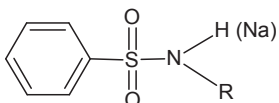
Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

## 1. История открытия сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламидные препараты — производные *n*-аминобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты). Общая формула препаратов данной группы и их натриевых солей может быть представлена следующим образом:



Сульфаниламиды были первой группой химиотерапевтических антибактериальных средств широкого спектра действия, которые нашли широкое применение в практической медицине.

Основные этапы открытия сульфаниламидных препаратов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Этапы открытия сульфаниламидных препаратов

Период	Автор(ы)	Суть открытия
1908 г.	Пауль Гельмо (Австрия)	Синтезировал <i>n</i> -аминобензолсульфамид (белый стрептоцид) как основу для получения азокрасителей для текстильной промышленности. О биологической активности полученного соединения не подозревал
1909 г.	В. Хорлейн, Р. Дрессель и А. Коте (Германия)	Обнаружили, что краситель, содержащий сульфаниламид, прочно окрашивает шерсть (следовательно, обладает способностью соединяться с белковыми веществами) => исследовали активность сульфаниламида против гемолитического стрептококка у мышей. К сожалению, данные исследования не были должным образом оценены и не получили дальнейшего развития

1932 г.	И. Кларер и Ф. Митч (Германия)	Вновь синтезировали сульфаниламид как краситель для текстильной промышленности и назвали его «пронтозил». Испытали <i>in vitro</i> антибактериальную активность пронтозила
1935 г.	Генрих Домагк (Германия)	Впервые показал <i>in vivo</i> активность пронтозила против гемолитического стрептококка и возбудителей других инфекций. Благодаря красному цвету и губительному действию на микроорганизмы, пронтозил получил название «красный стрептоцид». За открытие и внедрение в медицинскую практику пронтозила Г. Домагк в 1939 году был удостоен Нобелевской премии
1935 г.	Супруги Трефуэль в Институте Пастера (Франция)	Обнаружили, что пронтозил в организме распадается на два вещества — сульфаниламид и триаминобензол. Показали, что сульфаниламид обладает противомикробным действием, а триаминобензол — токсичным
1935 г.	О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов (ВНИХФИ, СССР), И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ)	Независимо от зарубежных исследователей синтезировали более 80 сульфаниламидных соединений и установили связь между химической структурой и противомикробным действием

Как видно из таблицы, амид сульфаниловой кислоты, являющийся родоначальником этой группы лекарственных веществ, был впервые синтезирован еще в 1908 году австрийским студентом-химиком П. Гельмо. Однако его уникальные лечебные свойства были обнаружены лишь 27 лет спустя. Работы Домагки открыли новую эру в химиотерапии. Уже через несколько месяцев после публикаций Домагки в нашей стране был разработан промышленный способ получения стрептоцида, а в последующие годы налажено производство других сульфаниламидов [О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов (ВНИХФИ), И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ)]. В целом, советскими учеными было синтезировано

около 80 соединений этого ряда и установлена связь между химическим строением и противомикробным действием (см. главу 2).

Благодаря сульфаниламидным препаратам, вошедшим в медицинскую практику с 1930-х годов, удалось значительно снизить смертность от воспаления легких, заражения крови и многих других бактериальных инфекций. Их повсеместное применение во время Второй мировой войны спасло множество жизней.

С появлением пенициллина, а впоследствии и других классов антибиотиков, применение сульфаниамидов несколько сократилось, однако значения препараты этой группы не потеряли и в некоторых случаях до сих пор успешно применяются для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами.

## 2. Связь «химическая структура — физиологическая активность» сульфаниламидных препаратов

Все сульфаниамиды по химической структуре являются производными амида сульфаниловой кислоты и имеют ароматическое ядро, первичную ароматическую аминогруппу и сульфаниламидную группу (рис. 1).

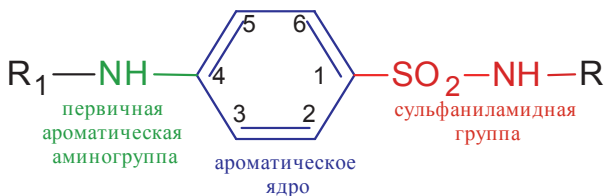


Рис. 1. Общая структурная формула сульфаниламидных препаратов

Стараниями химиков-синтетиков, начиная с 1930 годов, на основе молекулы амида сульфаниловой кислоты были синтезированы тысячи различных производных, однако с лечебной целью применяются лишь около 20 из них. Наиболее широко известны сульфаниамид (стрептоцид) и соединения, полученные на его

основе: сульфацил, сульфадимезин, сульфатиазол, сульфадиазин, этазол, сульфадоксин, сульфapiидазин и др.

За годы создания и модификации сульфаниламидных препаратов были сформулированы общие законы, описывающие связь «химическое строение — физиологическая активность» (некоторые из них до сих пор вызывают споры).

Во-первых, было установлено, что физиологическое действие препаратов данной группы обуславливает наличие в молекуле сульфанилового радикала (рис. 2).

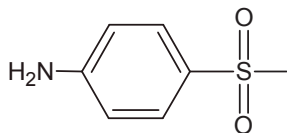


Рис. 2. Строение сульфанилового радикала

Во-вторых, обнаружено, что модификация сульфаниламидных молекул за счет введения различных заместителей в различные положения вызывает либо увеличение, либо снижение (вплоть до полной потери) физиологической активности молекулы. Данная зависимость изучена в таблице 2.

Таблица 2

**Связь «модификация химическая структура — физиологический эффект»**

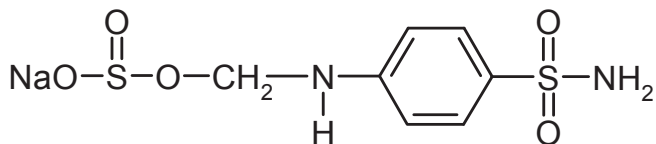
Что меняем	Суть модификации	Физиологический эффект
Первичную ароматическую аминогруппу	Введение в положение 4 другого радикала: $\text{CH}_3$ -, $\text{OH}$ -, $\text{Cl}$ -, $\text{COOH}$ - и др.	Полная потеря активности
	Введение в положение 4 радикала, который при гидролизе или других химических превращениях образует свободную аминогруппу: $\text{CONH}$ -, $\text{R} = \text{N}$ -, $\text{HO-NH}$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - и др.	Активность сохраняется (допустимо только введение подобных радикалов, либо аминогруппу не замещают вообще)

Продолжение таблицы 2

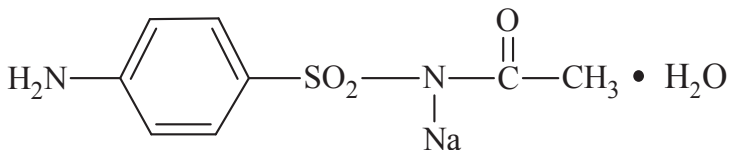
	Введение в положение 4 шестичленных циклов с двумя атомами азота: пиримидин у сульфамонетоксина и сульфадиметоксина, пиридазин у сульфапиридазина, пиразин у сульфалена	Терапевтический эффект увеличивается. В последующие годы это нашло подтверждение в создании сульфаниламидов пролонгированного действия
	Перемещение $\text{NH}_2$ -группы из положения 4 в положения 2 или 3 ароматического ядра	Снижение или полная потеря активности
Ароматическое ядро	Введение в ароматическое ядро дополнительных заместителей	Снижение или полная потеря активности
Сульфаниламидную группу	Замещение атома водорода сульфамидной группы ионом серебра	Бактериостатическое действие сульфаниламида усиливается за счет бактерицидного действия иона серебра (нашло применение в лечении гнойных, инфицированных и ожоговых ран)
	Замещение атома водорода сульфамидной группы радикалами, имитирующими некоторые составные части витаминов. Например, введение тиазолового и пиримидинового цикла (входящих в состав витамина $\text{B}_1$ — тиамина)	Активность увеличивается, токсичность снижается. Нашло подтверждение в создании препаратов норсульфазол и сульфазин
Молекулу или несколько функциональных групп	Введение кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамидную часть молекулы	Активность увеличивается

	Соединение сульфаниламидов и 5-аминосалициловой кислоты с образованием азогруппы из двух аминогрупп (салазопиридазин)	Комбинация антибактериального и противовоспалительного действия
--	---	---

Помимо модификации сульфаниламидов с целью изменения физиологической активности, были проведены исследования с целью улучшения химических свойств препаратов данной группы. Известно, что одним из недостатков сульфаниламидов является их плохая растворимость в воде. Эту проблему смогли решить двумя способами: введением в молекулу готового кислотного остатка и увеличением полярности N-H связи амидной группы. Последнее достигается соединением атома азота с электроноакцепторными заместителями. В обоих случаях лекарственные вещества представлены солями (рис. 3).



(1)



(2)

Рис. 3. Структурные формулы сульфаниламидов: стрептоцид растворимый (1) и сульфацил растворимый (сульфацил-натрий) (2)

### 3. Механизм и спектр действия сульфаниламидных препаратов

*Механизм противомикробного действия* сульфаниамидов объясняется теорией конкурентной борьбы, которая базируется на открытии английским ученым Вудсом (1940 г.) антагонистического действия ряда продуктов, которые содержат пара-аминобензойную кислоту (ПАБК).

ПАБК близка по структуре с сульфаниламидами (см. рис. 4).

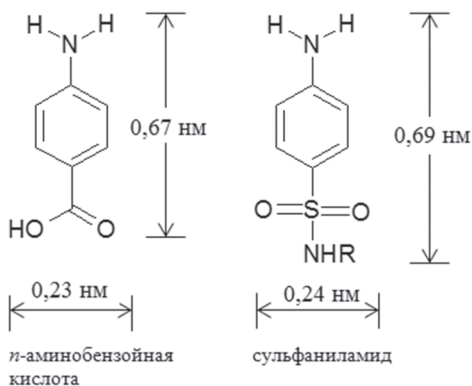


Рис. 4. Структура парааминобензойной кислоты и сульфаниамида

С другой стороны, ПАБК является фактором роста микроорганизмов: она включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы. Благодаря химическому сходству с пара-аминобензойной кислотой сульфаниамиды препятствуют ее включению в дигидрофолиевую кислоту (см. рис. 5).

Кроме того, они конкурентно угнетают дигидроптероатсинтазу (см. рис. 6). Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате угнетается синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляется (бактериостатический эффект).



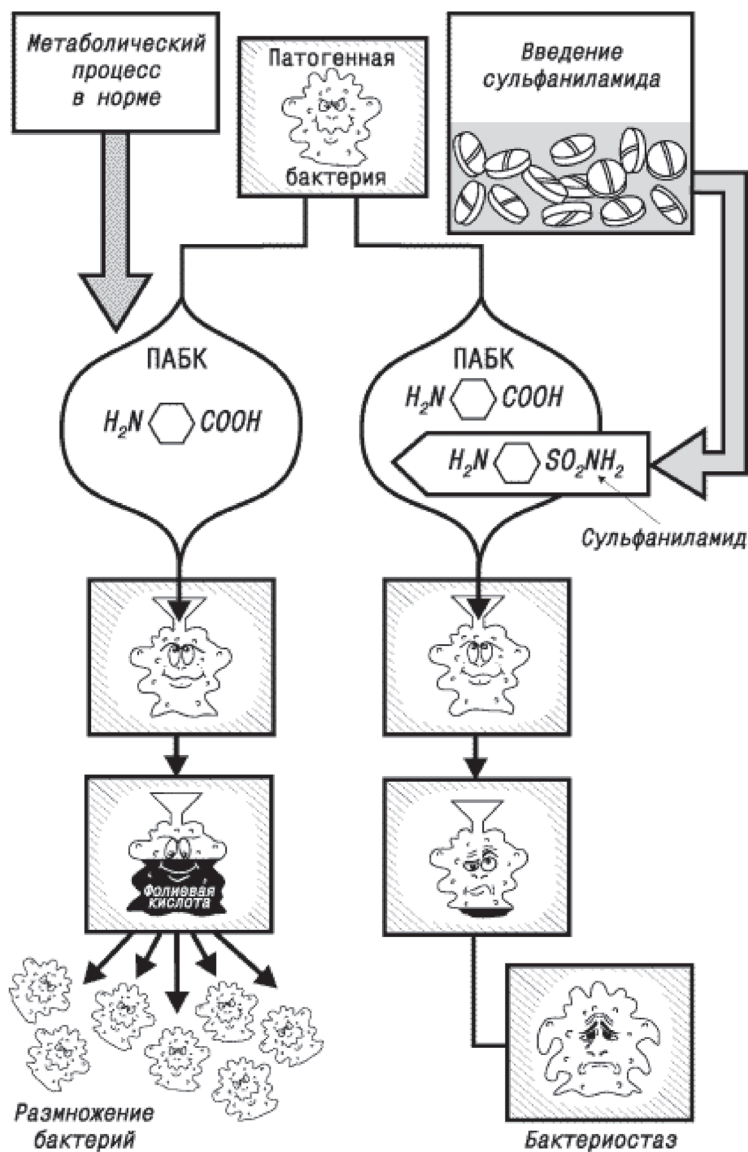


Рис. 5. Механизм противомикробного действия сульфаниламидов в соответствии с теорией Вудса

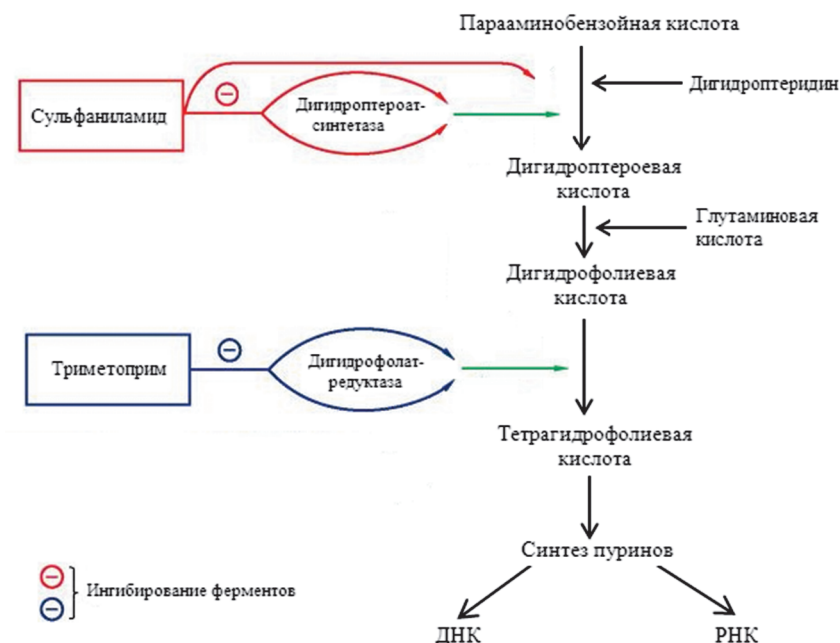


Рис. 6. Механизм бактериостатического эффекта сульфаниламидов

Для развития клеток организма человека также необходима фолиевая кислота. Однако, в отличие от микроорганизмов, клетки человека сами не синтезируют фолиевую кислоту, а поглощают ее из крови, в которую эта кислота всасывается из кишечника. Этим объясняется тот факт, что клетки человека практически нечувствительны к действию сульфаниламидов в отличие от микроорганизмов.

При длительном применении сульфаниламидов к ним постепенно развивается устойчивость микроорганизмов. Высказывается предположение, что это может быть связано с повышением интенсивности синтеза микроорганизмами дигидрофолиевой кислоты. Следует учитывать, что устойчивость возникает ко всем сульфаниламидам (т.е. развивается перекрестная устойчивость).

Особенностями механизма действия сульфаниламидов объясняется также и то, что в средах с высоким содержанием ПАБК (кровь, гной) антибактериальная активность сульфаниламидов за-

метно снижается. Аналогичное явление наблюдается в случае применения сульфаниламидов совместно с лекарственными веществами, при распаде которых в организме выделяется ПАБК (например с новокаином). Действие сульфаниламидов ослабляется также при совместном применении с фолиевой кислотой или с веществами, участвующими в ее синтезе (например с метионином).

*Спектр действия* сульфаниламидов довольно широк. К сульфаниламидным препаратам чувствительны следующие возбудители инфекций:

1. Бактерии (патогенные кокки, кишечная палочка).
2. Хламидии (возбудители трахомы, орнитоза, паховой лимфогранулемы).
3. Актиномицеты.
4. Пневмоцисты.
5. Простейшие (плазмодии малярии, возбудитель токсоплазмоза) палочкой.

*Основными показаниями* для назначения сульфаниламидов являются:

- нокардиоз;
- токсоплазмоз;
- тропическая малярия, устойчивая к хлорохину (в сочетании с пириметамином);
- кокковые инфекции (в ряде случаев);
- инфекционные заболевания дыхательной системы (ангина, пневмония, бронхит, тонзиллит);
- инфекции желудочно-кишечного тракта (энтерит, бациллярная дизентерия, брюшной тиф, паратиф);
- острые и хронические инфекции мочеполовых путей (цистит, пиелит);
- раневой процесс различной этиологии и локализации (ожоги, гнойные раны и др.);
- профилактика пред- и послеоперационных инфекций.

## **4. Классификация сульфаниламидных препаратов**

Сульфаниламиды практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Основное различие между сульфаниламидами заключается в их фармакокинетических свойствах.

### **4.1. Фармакологическая классификация**

#### ***4.1.1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта):***

А. Короткого действия ( $T_{1/2} < 10$  ч):

- сульфаниламид (стрептоцид);
- сульфатиазол (норсульфазол);
- сульфадимидин (сульфадимезин);
- сульфакарбамид (уросульфан);
- сульфаэтидол (этазол).

Б. Средней продолжительности действия ( $T_{1/2}$  10–24 ч):

- сульфадиазин (сульфазин);
- сульфаметоксазол.

В. Длительного действия ( $T_{1/2}$  24–48 ч):

- сульфонометоксин;
- сульфадиметоксин.

Г. Сверхдлительного действия ( $T_{1/2} > 48$  ч):

- сульфален.

#### ***4.1.2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта):***

- фталилсульфатиазол (фталазол);
- сульфагуанидин (сульгин).

#### ***4.1.3. Сульфаниламиды для местного применения:***

- сульфациетамид (сульфацил-натрий, альбуцид);
- сульфадиазин серебра;
- сульфатиазол серебра (аргосульфан).

#### ***4.1.4. Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты:***

- салазосульфацилпирин (сульфасалазин);
- салазопиридазин (салазодин);
- салазодиметоксин.

#### **4.1.5. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом:**

- ко-тримоксазол (бактрим, бисептол);
- лидаприм;
- сульфатон;
- потесептил.

Препараты для резорбтивного действия хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются препараты длительного и сверхдлительного действия. Распределяются по всем тканям, проходят через ГЭБ, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела. Основной путь превращения сульфаниламидов в организме — ацетилирование, происходящее в печени. Степень ацетилирования для разных препаратов неодинакова. Ацетилированные метаболиты фармакологически не активны. Растворимость ацетилированных метаболитов значительно хуже, чем исходных сульфаниламидов, особенно при кислых значениях pH мочи, что может приводить к образованию в моче кристаллов (кристаллурии). Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты преимущественно почками.

### **4.2. Химическая классификация**

В зависимости от химического строения сульфаниламидные препараты классифицируются следующим образом:

#### **4.2.1. Алифатические производные:**

- сульфаниламид (стрептоцид);
- сульфациламид натрия (сульфацил-натрий);
- сульгин;
- уросульфам.

#### **4.2.2. Гетероциклические производные:**

- сульфазин;
- сульфадимезин;
- сульфадиметоксин;
- сульфален.

#### **4.2.3. Ароматические и гетероциклические производные:**

- фталазилсульфатазол (фталазол);
- салазодин (салазопиридазин).

## 5. Синтез сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламид (стрептоцид) — структурная основа всех сульфаниламидных препаратов. В качестве источников получения используют различные органические соединения с общей формулой, представленной на рисунке 7.

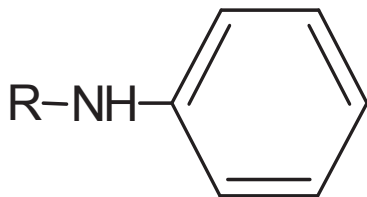
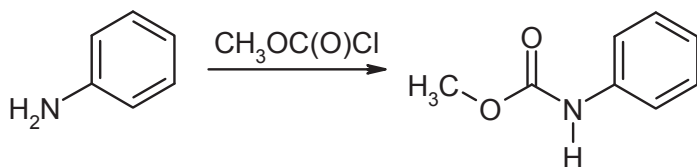


Рис. 7. Общая формула соединений, используемых для синтеза сульфаниламидных препаратов

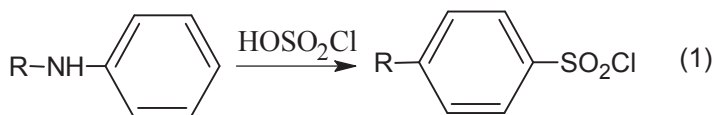
Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу, что позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. Если же сырье для синтеза содержит незамещенную ароматическую аминогруппу, то ее предварительно защищают. Уретановую защиту осуществляют действием хлорангидрида монометилового эфира угольной кислоты (хлорметилуретан).



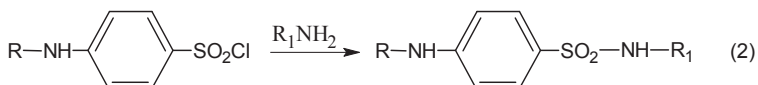
анилин

N-карбометоксисульфаниловая кислота  
(фенилуретан)

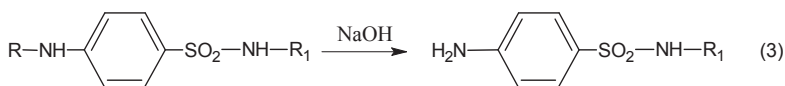
Общий принцип синтеза сульфаниламидных препаратов основан на взаимодействии ароматических углеводородов с хлорангидридом серной кислоты (стадия сульфохлорирования):



Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминоксидом:



На последней стадии синтеза проводят гидролиз ацилированного амина, получая первичный амин:



## 6. Физико-химические свойства сульфаниламидных препаратов

Все сульфаниамиды по химической структуре являются производными амида сульфаниловой кислоты и имеют ароматическое ядро, первичную ароматическую аминогруппу и сульфаниламидную группу (рис. 8).

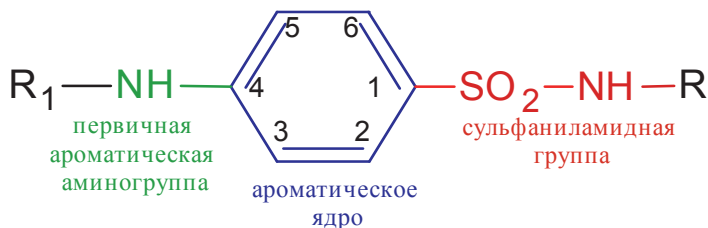
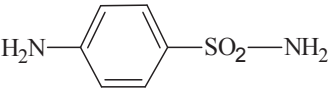
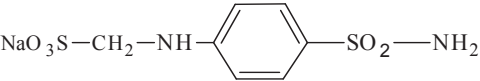
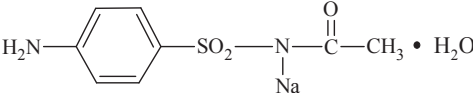
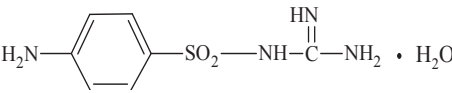


Рис. 8. Общая структурная формула сульфаниламидных препаратов

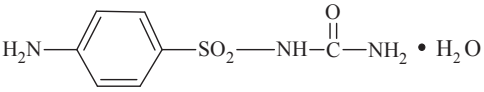
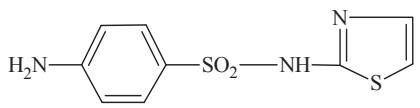
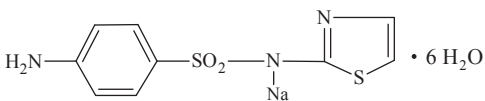
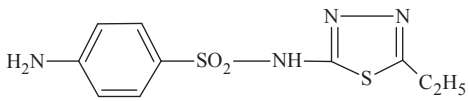
## Химическое строение и физико-химические

Лекарственное вещество (МНН*)	Химическое название и структура	Брутто-формула
1	2	3
<b>Алифатические (R) производные</b>		
Стрептоцид (сульфаниламид*)	пара( <i>n</i> )-аминобензолсульфамид 	$C_6H_8N_2O_2S$
Стрептоцид растворимый	<i>n</i> -сульфамидобензоламинометансульфат натрия 	$C_7H_9N_2NaO_5S_2$
Сульфацил растворимый (сульфацил-на- трий*)	<i>n</i> -аминобензолсульфонилацетамид-натрий моногидрат 	$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$
Сульгин (сульфагуани- дин*)	<i>n</i> -аминобензолсульфонилгуанидина моногидрат 	$C_7H_{10}N_4O_2S \cdot H_2O$

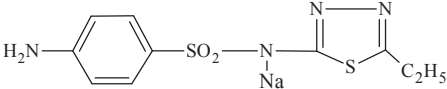
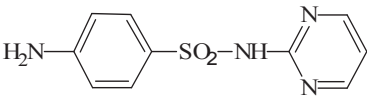
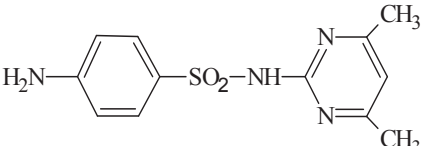
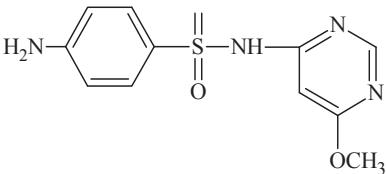


## свойства сульфаниламидных препаратов

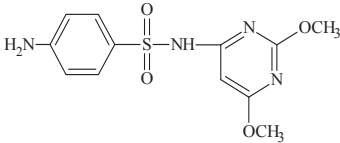
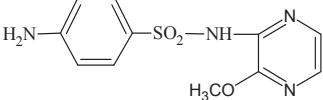
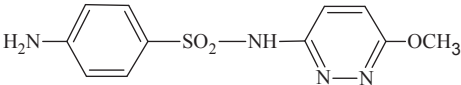
Наличие функциональных групп	Физико-химические свойства	
	Описание, T пл.	Растворимость
4	5	6
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера, первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (пара(п)- положении))	Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 164—167°	Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, в разведенной соляной кислоте, растворах едких щелочей и ацетоне, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера, метансульфонат натрия (R <sub>1</sub> ) замещает ион водорода первичной ароматической аминогруппы (в 4-м (п)-положении)	Белый кристаллический порошок	Растворим в воде, практически не растворим в эфире и хлороформе
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; ион натрия и ацетамидная группа (R) замещают ионы водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении); молекула воды	Белый кристаллический порошок без запаха	Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; остаток гуанидина (R) замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении); молекула воды	Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 189—192°	Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте и ацетоне, очень мало растворим в растворах щелочей, с разведенными соляной и азотной кислотами образует соли, растворимые в воде

1	2	3
Уросульфамид* (сульфакарбамид*)	<i>n</i> -аминобензолсульфонилмочевина моногидрат 	$C_7H_9N_3O_3S_2$
<b>Гетероциклические (R) производные</b>		
Норсульфазол (сульфатиазол*)	2-( <i>n</i> -аминобензолсульфамидо)-тиазол 	$C_9H_9N_3O_2S_2$
Норсульфазол растворимый (сульфатиазол натрия*)	2-( <i>n</i> -аминобензолсульфамидо)-тиазол-натрий гексагидрат 	$C_9H_8N_3NaO_2S_2 \cdot 6H_2O$
Этазол (сульфазтидол*)	2-( <i>n</i> -аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол 	$C_{10}H_{12}N_4O_2S_2$

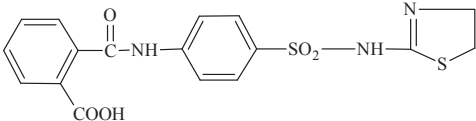
4	5	6
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; остаток мочевины (R) замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении); молекула воды	Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса	Мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе, легко растворим в ацетоне, разведенных кислотах и растворах едких щелочей
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; тиазольный цикл (R) присоединен во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 198—203° (с разложением)	Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; ион натрия и тиазольный цикл (R), присоединенный во 2'-м положении, замещают ионы водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении); 6 молекул воды	Пластинчатые, блестящие, бесцветные или со слегка желтоватым оттенком кристаллы без запаха	Легко растворим в воде
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; тиадiazольный цикл (R), имеющий в 5-м положении этильную группу, присоединен во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха. Температура плавления 186—190°	Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире, легко растворим в растворах щелочей, мало растворим в разведенных кислотах

1	2	3
Этазол растворимый (сульфазтидол натрий*)	<p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол-натрий</p> 	$C_{10}H_{11}N_4NaO_2S_2$
Сульфазин (сульфадиа-зин*)	<p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-пиримидин</p> 	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$
Сульфадимезин (сульфадими-дин*)	<p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпири-мидин</p> 	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$
Сульфамонеме-токсин (сульфамоно-метоксин*)	<p>4-Амино-N-(6-метокси-4-пиримидинил)бензол-сульфонамид</p> 	$C_{11}H_{12}N_4O_3S$

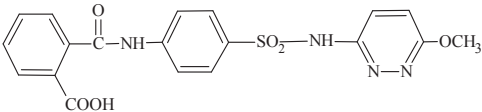
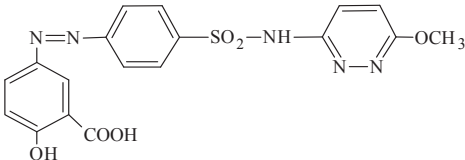
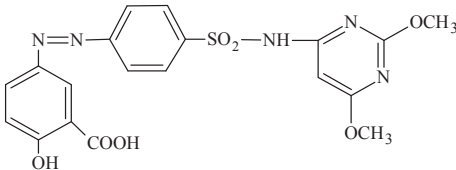
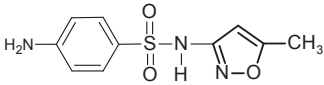
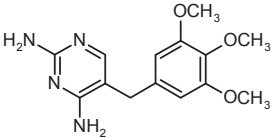
4	5	6
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; ион натрия и тиадиазольный цикл (R), присоединенный во 2'-м положении и имеющий в 5-м положении этильную группу, замещают ионы водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый кристаллический порошок	Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиримидина (R) присоединена во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 252—256°	Практически не растворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в хлористоводородной кислоте и растворах щелочей
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиримидина (R), имеющая две метильные группы в 4' и 6'-м положениях, присоединена во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или слегка желтоватый порошок без запаха. Температура плавления 197—200°	Практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, мало растворим в 95-процентном спирте, легко растворим в разведенных минеральных кислотах и щелочах
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиримидина (R), имеющая метокси-группу в 6'-м положении, присоединена в 4'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 203—206°	Очень мало растворим в воде, мало — в спирте, легко — в разведенной хлористоводородной кислоте

1	2	3
Сульфадиметоксин (сульфадиметоксин*)	4-Амино-N-(2,6-диметокси-4-пиримидинил)бензолсульфонамид 	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$
Сульфален (сульфален*)	4-Амино-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид 	$C_{11}H_{12}N_4O_3S$
Сульфапиридазин (сульфаметоксипиридазин*)	4-Амино-N-(6-метокси-3-пиридазинил)бензолсульфонамид 	$C_{11}H_{12}N_4O_3S$

#### Ароматические (R<sub>1</sub>) и гетероциклические (R) производные

Фталазол (фталилсульфтаiazол*)	2-[n-(о-карбоксибензамидо)-бензолсульфамидо]-тиазол 	$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$
-----------------------------------	--	-------------------------

4	5	6
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиримидина (R), имеющая две метокси-группы во 2'-м и 6'-м положениях, присоединена в 4'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха	Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в ацетоне, легко — в разбавленной соляной кислоте и растворах едких щелочей
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиразина (R), имеющая метокси-группу в 3'-м положении, присоединена во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха	Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле и хлороформе, растворим в ацетоне, легко растворим в растворах щелочей и разведенной соляной кислоте, трудно растворим в метаноле
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; молекула пиридазина (R), имеющая метокси-группу в 6'-м положении, присоединена в 3'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горьковатый на вкус	Практически не растворим в воде, мало — в спирте, легко — в разведенных кислотах и щелочах
Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; остаток фталевой кислоты (R <sub>1</sub> ) замещает ион водорода первичной ароматической аминогруппы (в 4-м (п)-положении); тиазольный цикл (R) присоединен во 2'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок	Практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте, растворим в водном растворе карбоната натрия, легко растворим в водном растворе едкого натра

1	2	3
Фтазин (фталилсульфа- пиридазин*)	6-(4-(2-карбоксибензамидо)бензолсульфами- до)-3-метоксипиридазин 	$C_{19}H_{16}N_4O_6S$
Салазопири- дазин (месалазин*)	5-( <i>n</i> -[N-(3-метоксипиридазинил-6)-сульфами- до]-фенилазо)-салициловая кислота 	$C_{18}H_{15}N_5O_6S$
Салазодиме- токсин (салазодиме- токсин*)	5-( <i>n</i> -[N-(2,4-диметоксипиримидинил-6)-сульфа- мидо]-фенилазо)-салициловая кислота 	$C_{19}H_{17}N_5O_7S$
Бисептол (ко-тримокса- зол*)	 сульфаметоксазол (3-(пара-аминобензолсульфамидо)-5-метилизоксазол)  триметоприм (2,4-диамино-5-(3',4',5'-триметоксибензил)-пиримидин)	$C_{24}H_{29}N_7O_8S$



4	5	6
<p>Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; остаток фталевой кислоты (<math>R_1</math>) замещает ион водорода первичной ароматической аминогруппы (в 4-м (п)-положении); молекула пиридазина (<math>R</math>), имеющая метокси-группу в 6'-м положении, присоединена в 3'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы</p>	<p>Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха</p>	<p>Практически не растворим в воде и спирте. Легко растворим в растворах щелочей и натрия гидрокарбоната</p>
<p>5-аминосалициловая кислота (<math>R_1</math>) связана азо-связью с молекулой сульфapiридазина</p>	<p>Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Температура плавления 202—210° (с разложением)</p>	<p>Салазопиридазин практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра</p>
<p>5-аминосалициловая кислота (<math>R_1</math>) связана азо-связью с молекулой сульфадиметоксина</p>	<p>Буровато-оранжевый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 215—222°</p>	<p>Практически не растворим в воде, очень мало растворим в спирте, легко — в растворе едкого натра</p>
<p>Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфаметоксазол и триметоприм</p> <p><u>Структура молекулы сульфаметоксазола:</u> Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; Изоксазольный цикл (1,2-оксазол) (<math>R</math>), имеющий метильную группу в 5'-м положении, присоединен в 3'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха</p>	<p>Практически не растворим в воде, трудно — в спирте, мало — в хлороформе и эфире, хорошо — в ацетоне, растворим в растворах едких щелочей</p>

1	2	3
Лидаприм (сульфаметрол + тримето- прим*)	<div data-bbox="423 223 682 314" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="317 314 822 334" data-label="Caption">           сульфаметрол(4-амино-N-(4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил)-бензолсульфонамид)         </div> <div data-bbox="428 344 671 470" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="359 474 793 494" data-label="Caption">           триметоприм (2,4-диамино-5-(3',4',5'-триметоксибензил)-пириимидин)         </div>	$\underline{\underline{C_{23}H_{28}N_4O_6S_2}}$
Сульфатон (сульфамоно- метоксин + триметоприм*)	<div data-bbox="466 586 660 671" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="322 671 806 690" data-label="Caption">           сульфамонометоксин (4-амино-N-(6-метокси-4-пириимидинил)бензолсульфонамид)         </div> <div data-bbox="469 701 653 792" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="373 792 772 811" data-label="Caption">           триметоприм (2,4-диамино-5-(3',4',5'-триметоксибензил)-пириимидин)         </div>	$\underline{\underline{C_{25}H_{30}N_6O_6S}}$
Стрептонитол (сульфанила- мид* + амини- трозол*)	<div data-bbox="418 934 706 1014" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="317 1019 822 1047" data-label="Caption">           Сульфаниламид (пара(n)-аминобензолсульфамид)         </div> <div data-bbox="400 1090 727 1226" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="343 1230 793 1259" data-label="Caption">           Аминитрозол (2-Ацетиамидо-5-нитротиазол)         </div>	$\underline{\underline{C_{11}H_{13}N_3O_5S_2}}$

4	5	6
<p>Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфаметрол и триметоприм</p> <p><u>Структура молекулы сульфаметрола:</u> Ароматическое ядро, сульфаниламидная группа (в 1-м положении), ковалентно связанная сера; Тиадиазольный цикл (R), имеющий метокси-группу в 4'-м положении, присоединен в 3'-м положении и замещает ион водорода у азота сульфамидной группы; первичная ароматическая аминогруппа (в 4-м (п)-положении)</p>	—	Хорошо растворим в воде
<p>Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфамонометоксин и триметоприм</p>	—	—
<p>Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфаниламид и аминитрозол</p>	—	—

На сегодняшний день синтезировано большое количество сульфаниламидных препаратов, которые были модифицированы за счет получения солей сульфаниламидов (натриевых, серебряных и др.), а также за счет введения заместителей, в первую очередь, у сульфаниламидной группы (R) и у ароматической аминогруппы (R<sub>1</sub>) (стрептоцид растворимый, фталазол, фтазин, салазопиридазин, салазодиметоксин и др.).

Большинство сульфаниламидных препаратов обладают амфотерными свойствами: проявляют основные свойства благодаря наличию ароматической аминогруппы (NH<sub>2</sub>-Ar), но гораздо сильнее выражены кислотные свойства благодаря наличию сульфаниламидной группы (-SO<sub>2</sub>-NH-), содержащей подвижный атом водорода.

Химическая структура и зависящие от нее физико-химические свойства некоторых производных амида сульфаниловой кислоты представлены в таблице 3, где сульфаниламидные препараты приведены в соответствии с химической классификацией.

Как видно из таблицы 3, сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключения составляют салазопиридазин (оранжевого цвета) и салазодиметоксин (буровато-оранжевого цвета). Сульфаниламиды мало растворимы или практически не растворимы в воде и в таких органических растворителях, как этанол, эфир, хлороформ. Сульфаниламид умеренно растворим в этаноле, а салазодин легко растворим в диметилформамиде. В ацетоне растворимы некоторые из них (сульфаниламид).

## **7. Доброкачественность сульфаниламидных препаратов**

Понятие доброкачественности, согласно требованиям ФС, включает три основных блока:

- I.** Подтверждение подлинности (качественный анализ).
- II.** Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей.
- III.** Проведение количественного анализа.

Каждый раздел важен сам по себе, т. к. их выполнение преследует определенные цели и только на основании комплекса всех проведенных исследований можно сделать вывод о качестве лекарственного средства.

# I. КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СУЛЬФАНИАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Выше были рассмотрены связи «химическая структура — физиологическая активность» (глава 2) и «структура — физико-химические свойства» сульфаниламидных препаратов (глава 6). В данной главе будет рассмотрена связь «химическая структура — качественные реакции» препаратов указанной группы и методы их идентификации с помощью химических (*I.A*) и физико-химических методов (*I.B*).

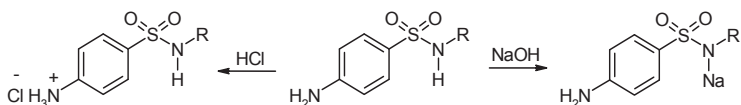
Все сульфаниамиды имеют в своей структуре ароматическое ядро, первичную ароматическую аминогруппу и сульфаниламидную группу, которую также можно рассматривать как комплекс сульфогруппы и имидной группы (см. рис. 9).



Рис. 9. Структурная формула сульфаниламидных препаратов

Вышеуказанная структура обуславливает наличие у большинства сульфаниламидных препаратов амфотерных свойств. Так, сульфаниамиды проявляют основные свойства благодаря наличию ароматической аминогруппы и кислотные свойства (выражены сильнее, чем основные) благодаря наличию сульфаниламидной группы, содержащей подвижный атом водорода.

Наличие в структуре сульфаниамидов указанных функциональных групп дает возможность образования растворимых в воде солей:



Общие и частные качественные реакции для подтверждения подлинности сульфаниламидов обусловлены наличием тех или иных функциональных групп в молекулах.

## I. А. Идентификация сульфаниламидных препаратов химическим методом

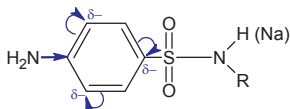
### Общие качественные реакции

#### 1. Реакции на ароматическое ядро

*Реакции электрофильного замещения ( $S_E$ ).*

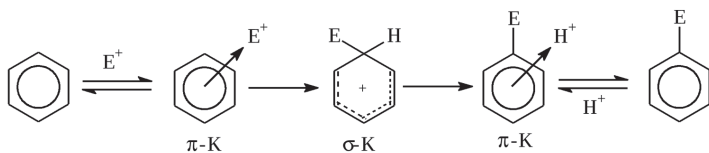
Благодаря наличию ароматического кольца сульфаниамиды могут вступать в реакции электрофильного замещения: галогенирования, нитрования, сульфирования.

Первичная ароматическая аминогруппа, являясь электронодонорным заместителем, активирует орто-положения ароматического ядра за счет повышения их электронной плотности (электронное облако азота аминогруппы смещено в направлении бензольного кольца, что повышает электронную плотность бензольного кольца в целом, особенно в орто- и пара-положениях по отношению к  $\text{NH}_2$ -группе), что способствует взаимодействию с электрофильными реагентами.



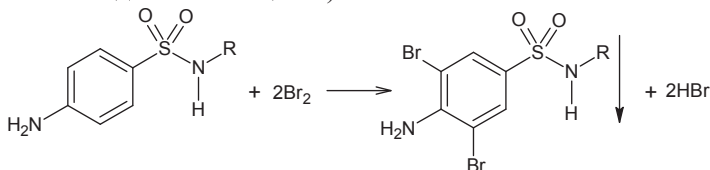
Реакции протекают по единому **механизму**: вначале образуется  $\pi$ -комплекс, в котором  $\pi$ -электронная система ароматического ядра выступает как донор электронов, а электрофильный реагент ( $E^+$ ) — как акцептор. Далее  $\pi$ -комплекс с нарушением ароматической системы медленно перегруппировывается в  $\sigma$ -комплекс, в котором электрофил связан  $\sigma$ -связью с определенным атомом углерода, а положительный заряд делокализован по сопряженной системе бывшего ароматического кольца. Делокализация положительного заряда в  $\sigma$ -комплексе происходит в основном за счет о- и п-положений по отношению к вступающему заместителю. На последней стадии происходит отщепление протона от  $\sigma$ -комплекса под действием основания с восстановлением ароматической си-

стемы. Лимитирующей стадией в процессе электрофильного замещения является стадия образования  $\sigma$ -комплекса:



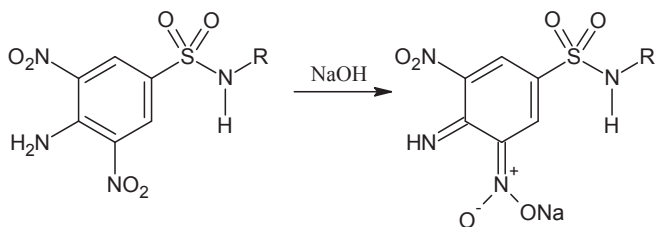
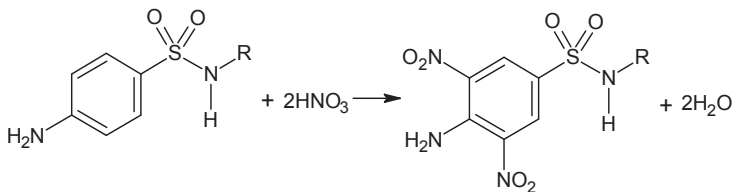
По характеру продуктов реакции для фармацевтического анализа имеют значения:

➤ реакции галогенирования (в результате бромирования образуются осадки белого цвета):



Реакции галогенирования могут быть использованы также для количественного (броматометрического, иодометрического, иод-хлорометрического) определения сульфаниламидов;

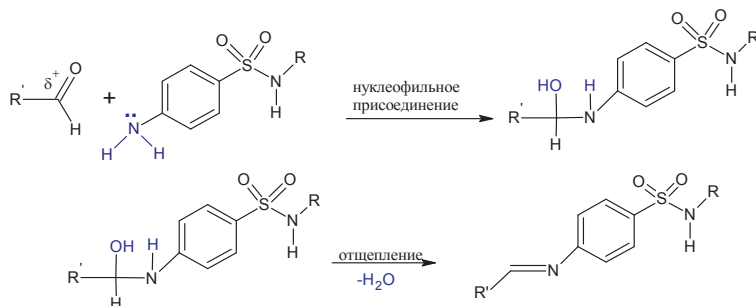
➤ реакции нитрования (в результате образуется динитропроизводное, окрашенное в желтый цвет. При последующем добавлении раствора щелочи интенсивность окраски увеличивается, что происходит вследствие образования аци-соли):



## 2. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу

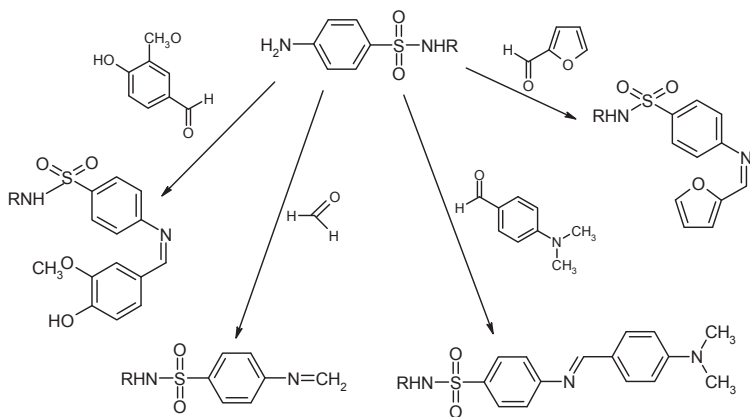
### 2.1. Реакции конденсации

➤ В кислой среде сульфаниламиды, как и другие ароматические амины, со многими альдегидами дают окрашенные продукты конденсации типа оснований Шиффа. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем, вследствие неустойчивости, отщепляют воду. В связи с этим данный процесс в целом классифицируют как реакцию присоединения-отщепления:



В качестве реактивов используют:

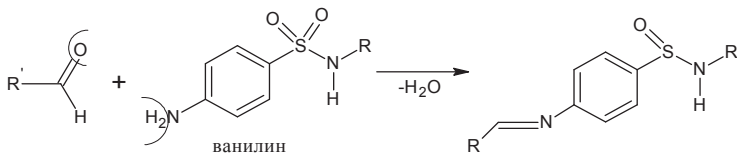
- 1) ванилин → желтое окрашивание;
- 2) формальдегид → желто-оранжевое или розовое окрашивание;
- 3) *n*-диметиламинобензальдегид → желтое или оранжевое окрашивание;
- 4) фурфурол → красное или малиново-красное окрашивание.



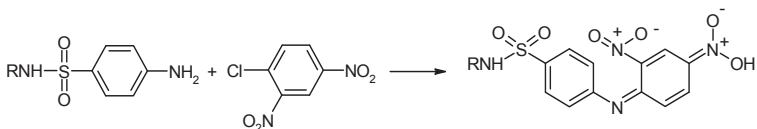


➤ Лигниновая проба.

Своеобразной разновидностью реакции образования шиффовых оснований является лигниновая проба, используемая для экспресс-анализа. Она выполняется на древесине или газетной бумаге, при нанесении на которую сульфаниламида (или другого первичного ароматического амина) и капли разведенной соляной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание. Сущность происходящего химического процесса в том, что из лигнина образуются ароматические альдегиды: *n*-оксибензальдегид, сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина).

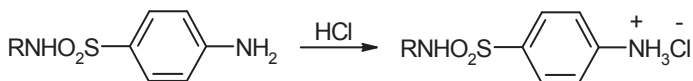


➤ Как и производные *n*-аминобензойной кислоты, в щелочной среде сульфаниамиды образуют продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом (желтого цвета) с образованием хиноидных цвиттер-ионов:

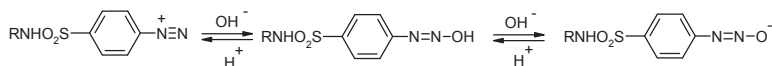


## 2.2. Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

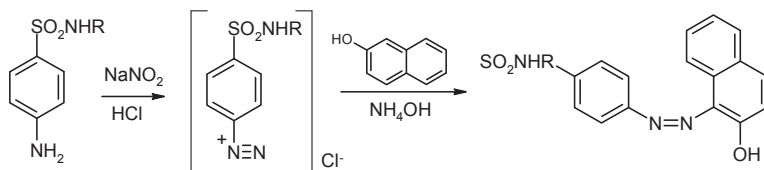
При действии на сульфамид нитритом натрия в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с различными фенолами в щелочной среде образует азокраситель. Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильно кислой среде (pH=1–3) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию:



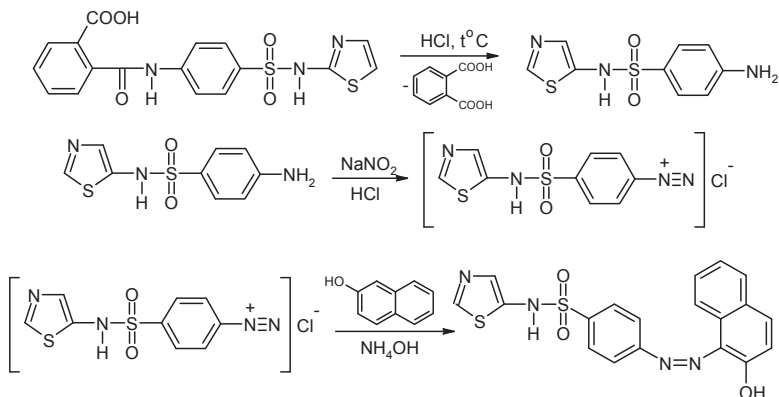
В щелочной среде (pH=10) преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования *диазонат-иона*:



Оптимальное условие азосочетания: pH = 9. На первой стадии идет диазотирование в среде соляной кислоты, а затем — реакция азосочетания с фенолами в слабощелочной среде:



Сульфаниламиды с замещенной аминогруппой дают эту реакцию после предварительного гидролиза, который проводят нагреванием с разведенной соляной кислотой.

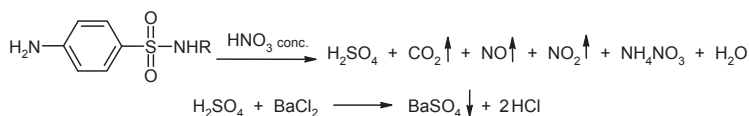


В качестве азосоставляющего может выступать амин, который в оптимальной области pH = 5–7 образует с солью диазония азокраситель основного характера. Наиболее широкое применение в качестве реагента нашел дихлорид N-(1-нафтил)-этилендиамин: реагент Братонна-Маршалла. Замещение может идти как в положение 2, так и в положение 4:

### 3. Реакции на серу сульфаниламидной группы

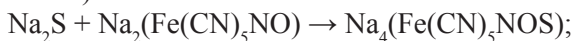
Серу сульфамидной группы, содержащуюся во всех сульфаниламидных препаратах, можно обнаружить после окисления ор-

ганической части молекулы концентрированной азотной кислотой или сплавления с 10-кратным количеством нитрата калия до сульфат-иона, который затем находят с помощью раствора хлорида бария:

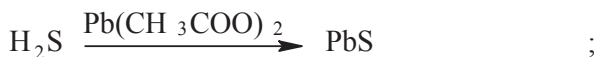


Если сульфаниламидные препараты содержат серу в гетероциклическом ядре (норсульфазол, фталазол, этазол), то ее можно открыть нагреванием соответствующего лекарственного вещества с 10-процентным раствором гидроксида натрия. Образовавшийся сульфид натрия затем обнаруживают:

– реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание):

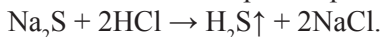


– с помощью ацетата свинца (черное окрашивание):



черное пятно на бумаге

– по выделению сероводорода после добавления кислоты:



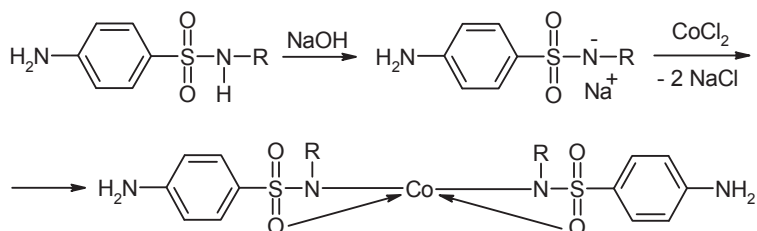
#### 4. Реакции на имидную группу

*Реакция с растворами солей тяжелых металлов*

Ряд ионов тяжелых металлов (меди, кобальта, железа, серебра и др.), замещая подвижный атом водорода сульфамидной группы, образуют с сульфаниламидами внутрикомплексные соединения. Получаемые соединения представляют собой окрашенные вещества, растворимые и не растворимые в воде. При этом цвет осадка или раствора для каждого сульфаниламидного препарата различный, что дает возможность отличать один препарат от другого. Последнее характеризует эту реакцию как частную, определяющую индивидуальность препарата.

Реакция выполняется с натриевыми солями сульфаниламидов. Поэтому сульфаниамиды, представляющие кислотную форму, нейтрализуют щелочью, затем добавляют раствор соли тяжелого металла. Следует избегать избытка щелочи, так как в этом случае может образовываться гидроксид металла, которая будет маскировать основную реакцию.

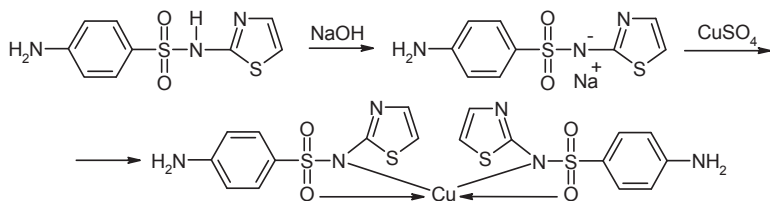
➤ ФС рекомендует использовать реакцию с раствором хлорида кобальта при испытании на подлинность сульфадиметоксина. Образуется ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок. Сульфаниламид в этих условиях образует голубоватый с синеватым оттенком осадок, а сульфален приобретает голубое окрашивание.



На характер протекания реакции оказывают влияние заместители в сульфамидной группе. Если заместителем является гетероцикл, то возможно образование внутримолекулярной связи и комплексные соединения не растворяются в воде.

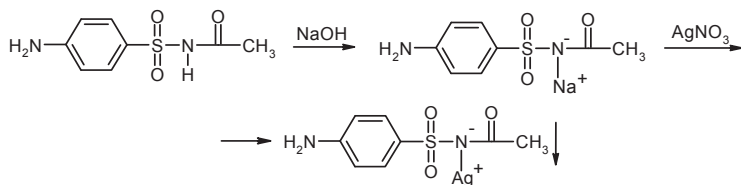
Реакция с сульфатом меди (II), как и с хлоридом кобальта (II), может быть использована для отличия сульфаниламидов друг от друга.

➤ Например, норсульфазол с раствором сульфата меди (II) образует грязно-фиолетовый осадок, переходящий в темно-лиловый, а стрептоцид — зеленоватый с голубым оттенком осадок.



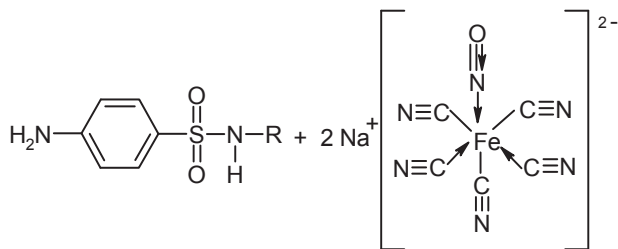
Образование комплексной соли с ионами тяжелых металлов — это групповая реакция. Цветовой эффект осадка или раствора приведен в таблице 4.

➤ С солями серебра вещества данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно.



### 5. Реакция с нитропруссидом натрия

Растворы сульфаниламидов в присутствии едких щелочей при добавлении 1-процентного раствора нитропруссид натрия ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ ) и последующем подкислении минеральной кислотой образуют окрашенные в красный или красно-коричневый цвет раствор или осадок. Если заменить минеральную кислоту ледяной уксусной, то сульфадиметоксин образует раствор телесного цвета, а сульфален — темно-бежевый.



### 6. Реакции окисления

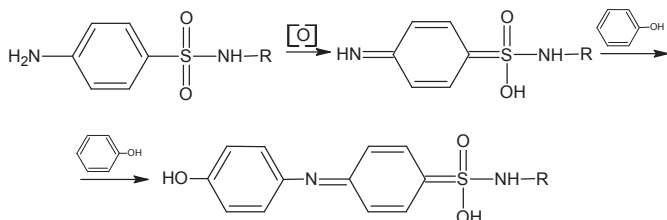
Сульфаниламиды, как и другие ароматические амины, довольно легко окисляются. Установлено, что при этом образуются окрашенные соединения хиноидной структуры типа индофенолов. Это используется для идентификации сульфаниламидов. После их извлечения кипящей водой добавляют 3-процентный раствор пероксида водорода и 5-процентный раствор хлорида железа (III). Сульфаниламид в этих условиях приобретает коричнево-красное окрашивание, а затем выпадает осадок желто-бурого цвета. Другие

Таблица 4

**Цветные реакции сульфаниламидных препаратов с солями  
тяжелых металлов (с солями кобальта и меди)**

№	Препарат	Цвет осадка или раствора с реактивами	
		Хлорид кобальта (II)	Сульфат меди (II)
1	Сульфаниламид (Стрептоцид)	Голубоватый с сиреневым оттенком	Зеленоватый с голубым оттенком
2	Стрептоцид растворимый	Осадок не образуется	Осадок не образуется
3	Сульфацил-натрий (Альбуцид-натрий)	Осадок не образуется	Голубой осадок с зеленоватым оттенком, не изменяющийся при стоянии
4	Сульгин	Осадок не образуется	Осадок не образуется
5	Уросульфан	Осадок не образуется	Светло-зеленый
6	Норсульфазол (Сульфатиазол)	Сиреневый осадок, переходящий в грязно-фиолетовый	Грязно-фиолетовый осадок, переходящий в темно-лиловый
7	Этазол (Сульфаэтидол)	Белый осадок	Травянисто-зеленый осадок, переходящий в темно-зеленый
8	Сульфадимезин	Розовато-сиреневый осадок	Желтовато-зеленый осадок, переходящий в коричневый
9	Сульфамонетоксин	Серовато-зеленый	Розово-малиновый
10	Сульфадиметоксин	Ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок	Зеленый
11	Сульфален	Голубое окрашивание	Грязно-зеленое окрашивание раствора, переходящее в зеленовато-голубое
12	Сульфапиридазин	Розовый	Травянисто-зеленый
13	Фталазол	Осадок не образуется	Грязно-зеленовато-серый
14	Фтазин	Осадок не образуется	Зеленовато-голубой

сульфаниламиды также образуют окрашенные растворы и осадки. Если использовать в качестве окислителя хлорамин, то в щелочной среде при сочетании с фенолом образуются индофеноловые красители. Сульфаниламид, в частности, образует краситель синего цвета.

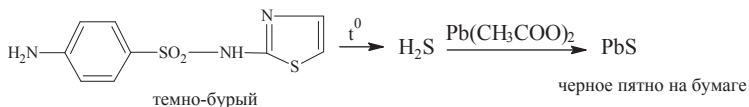


## 7. Пиролиз (термическое разложение)

При термическом разложении сульфаниламидов в сухой пробирке плавы приобретают различную окраску. Одновременно образуются газообразные продукты. Эта реакция позволяет отличать некоторые сульфаниламиды друг от друга.

Если в молекуле препарата имеется сера в гетероциклическом ядре, (норсульфазол, фталазол, этазол) при пиролитическом расщеплении выделяется газообразный продукт, в данном случае сероводород, который можно определить по запаху или по почернению фильтровальной бумаги, смоченной ацетатом свинца.

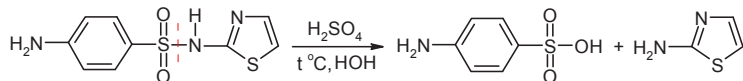
При пиролизе сульфаниламидов, не содержащих серу в ядре (сульфадимезин, сульфацил), образуется диоксид серы  $\text{SO}_2$ . При пиролизе сульфаниамида (стрептоцида) образуется плава фиолетового цвета и появляется запах аммиака и анилина.



## 8. Гидролиз сульфаниламидов

Является одной из характерных реакций, подтверждающих природу сульфаниламидов. При этом гидролитическое расщепление легче происходит в кислой среде; щелочной гидролиз затруднен вследствие образования аниона, препятствующего атаке гидроксид-иона. При гидролизе образуются продукты расщепления

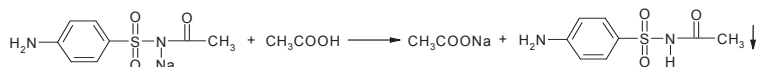
по сульфамидной группе. Так, при гидролизе норсульфазола образуется сульфаниловая кислота и 2-аминотиазол с температурой плавления ( $t_{пл.}$ ), равной 87–90 °С.



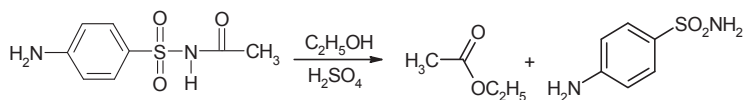
### Частные качественные реакции на сульфаниламиды

➤ Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов выполняют реакцию на ион натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет).

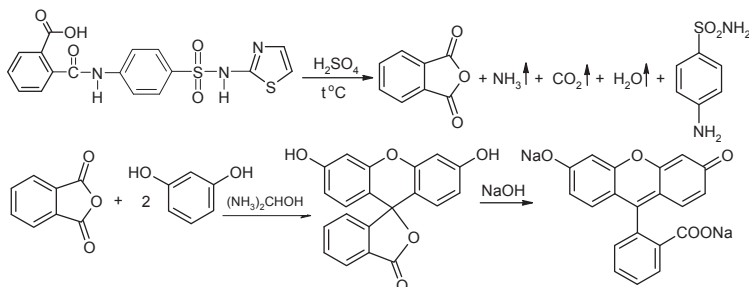
➤ Сульфацил натрия при кислотном гидролизе образует белый осадок сульфацила, который после высушивания должен иметь  $t_{пл.} = 183^\circ\text{C}$ :



При растворении осадка сульфацила в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный (приятный фруктовый) запах:

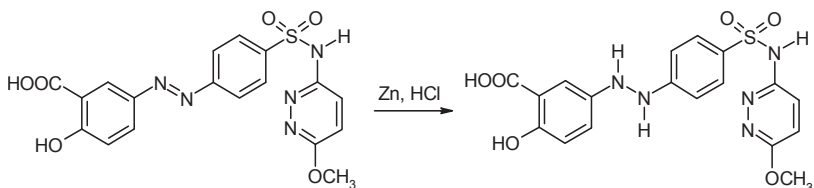


➤ Фталазол при сплавлении с резорцином и каплей серной кислоты приобретает красно-желтый цвет. После охлаждения и добавления 2 мл NaOH отбирают 1 каплю полученного раствора смеси и прибавляют к 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Появляется желтая окраска с интенсивной зеленой флуоресценцией.





➤ Наличие азогруппы в молекуле салазодина подтверждают реакцией гидрирования. Для этого к раствору салазодина прибавляют цинковую пыль и концентрированную соляную кислоту. Окраска раствора постепенно обесцвечивается.



## **I.B. Идентификация сульфаниламидных препаратов физико-химическими методами**

### **1. УФ-спектрофотометрия**

Установлено, что идентифицировать тот или иной сульфаниламид можно по форме УФ-спектра, удельному показателю поглощения или на основании вторых производных УФ-спектров.

Для испытания подлинности сульфаниламида ФС рекомендует измерять УФ-спектр 0,0008-процентного раствора в 0,01 М растворе гидроксида натрия. Он должен иметь максимум поглощения при 251 нм. УФ-спектр 0,015-процентного раствора сульфаниламида в 1 М растворе хлороводородной кислоты характеризуется наличием максимумов поглощения при 264 и 271 нм, минимумов поглощения при 241, 268 нм и плеча от 257 до 261 нм.

УФ-спектр 0,001-процентного раствора сульфациетамида натрия имеет максимум поглощения при 256 нм и минимум — при 227 нм, а сульфален имеет два максимума поглощения — при 250 и 318 нм (растворитель — 0,1 М раствор гидроксида натрия).

Растворителями для УФ-спектрофотометрии могут быть: вода, 0,01 М и 0,002 М растворы гидроксида натрия, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и др. Например, в водных растворах определяют при 258 нм сульфаниламид и сульфациетамид натрия, а сульфадиметоксин спектрофотометрируют при длине волны 270 нм (растворитель — 0,002 М раствор гидроксида натрия).

## **2. ИК-спектроскопия**

Для испытания на подлинность сульфаниламида и фталилсульфатиазола применяют ИК-спектроскопию в области 4000–400 см<sup>-1</sup>. Идентифицируют по наличию характеристических полос поглощения ИК-спектров, которые должны совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками ИК-спектров.

## **3. ПМР-спектроскопия**

Оптимальным для получения ПМР-спектров является 5-процентный раствор NaOD в D<sub>2</sub>O. Для всех сульфаниламидов являются характеристическими дублеты протонов бензольного цикла (п-амино-бензолсульфониламидной группы) в области 6,7–8,2 м.д с суммарной интенсивностью 4 Н.

В фармацевтическом анализе используют характеристические дублеты протонов бензольного цикла для алифатических (R) производных, а сигналы поглощения протонов гетероциклов и их заместителей — для сульфаниламидов, имеющих гетероциклическую и ароматическую структуру.

## **4. Хроматография**

Для обнаружения сульфаниламидов, в т.ч. в биологических жидкостях, применяют метод ТСХ и метод ВЭЖХ с использованием подвижной фазы, состоящей из воды, метанола и фосфатного буферного раствора (рН 4,9).

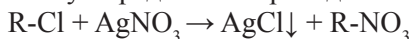
# **II. ИСПЫТАНИЕ НА ЧИСТОТУ И ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПРИМЕСЕЙ**

В сульфаниламидах определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств хлоридов, сульфатов, органических примесей, тяжелых металлов и сульфатной золы (определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 1, с. 165).

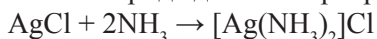
Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят путем сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции. Принципиальная схема определения допустимых примесей состоит в следующем: к 10 мл раствора испытуе-

мого препарата, приготовленного, как указано в соответствующей частной статье, прибавляют необходимые количества растворов вспомогательного и основного реактивов, перемешивают и через определенное время сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора Б и такого же количества реактивов, какое прибавлено к испытуемому раствору. Окраска или опалесценция/муть испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/мути эталонного раствора.

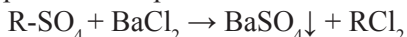
**Испытание на хлориды** основано на способности нитрата серебра образовывать с растворами хлоридов, в зависимости от их концентрации, белый творожистый осадок, белую муть или белую опалесценцию, не исчезающую при добавлении азотной кислоты. Поэтому определение проводят в азотнокислой среде:



Образующийся осадок хлорида серебра легко растворим в растворе аммиака (при этом образуется бесцветное комплексное соединение хлорида диамина серебра):



**Испытание на сульфаты** основано на способности растворимых солей бария осаждать из растворов сульфат-ионы. При этом наблюдается появление белого осадка или мути, не исчезающей от прибавления разведенной хлористоводородной кислоты. Поэтому определение проводят в солянокислой среде:



**Испытание на сульфатную золу и тяжелые металлы**

Сульфатную золу устанавливают при оценке доброкачественности многих органических препаратов, причем во многих случаях определение этого показателя совмещают с определением примеси тяжелых металлов в сульфатной золе. В процессе сжигания и прокаливания органических препаратов получают различные конечные продукты. Причем в зависимости от условий сжигания и прокаливания одни и те же вещества могут образовывать различные по химическому составу остатки. Так, соли органических кислот превращаются в карбонаты или оксиды. Галогениды, в частности хлориды, могут частично улетучиваться. Оксиды некоторых металлов могут восстанавливаться углем до свободных элементов. Для стабилизации этих процессов рекомендуется проводить

определение золы в присутствии концентрированной серной кислоты. В этих условиях соли различных кислот переходят в сульфаты, отличающиеся малой летучестью и значительной термической стойкостью. Поэтому получают хорошо воспроизводимые результаты. Образовавшаяся сульфатная зола используется для последующего определения примеси тяжелых металлов.

Испытание на тяжелые металлы основано на способности сульфид-ионов образовывать с солями тяжелых металлов, в зависимости от их концентрации, черный осадок или бурое окрашивание. Определение проводят в уксуснокислой среде:



Кроме того, в сульфаниламидных препаратах контролируют:

***pH среды (кислотность или щелочность)*** определяют в соответствии с требованиями ГФ XI: вып. 1, с. 113; вып. 2, с. 100.

Для каждого сульфаниламидного препарата в соответствующей частной статье указано, какой именно показатель определяют. Так, например, для препаратов «Сульфацил-натрий» и «Этазол-натрий» определяют показатель «Щелочность», для препаратов «Сульфадимезин» и «Сульгин» — «Кислотность» и т.д.

Кислотность или щелочность устанавливают по предельному добавлению титрованного раствора щелочи или кислоты соответственно, необходимого для изменения окраски индикатора. Выбор индикатора зависит от свойств примеси слабого электролита (кислот, солей слабых кислот и сильных оснований и т.д.) и свойств испытуемого вещества.

***Прозрачность*** [в соответствии с ГФ XII (ОФС 42–0051–07)].

Прозрачность определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем, использованным для ее приготовления. Испытуемую жидкость считают прозрачной, если при ее рассмотрении невооруженным глазом не наблюдается присутствие нерастворенных частиц, кроме единичных волокон.

***Цветность растворов*** [в соответствии с ГФ XII (ОФС 42–0050–07)].

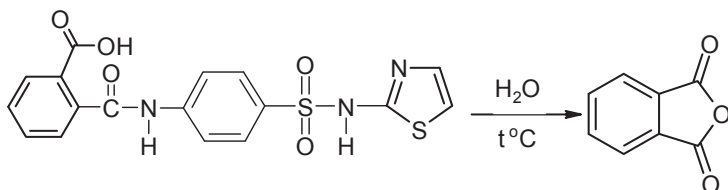
Окраску жидкостей определяют визуально, сравнивая с равным количеством эталона в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на матово-белом фоне. Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать сте-

пень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона. Бесцветными считают жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов — от соответствующего растворителя.

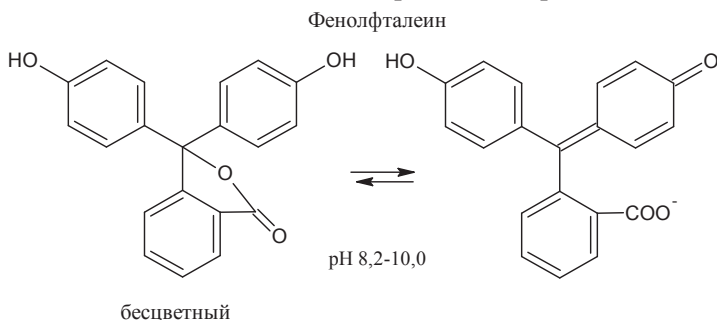
Гидраты (сульфацетамид натрия), сульфаниламид, фталилсульфатиазол и салазодин подвергают проверке на **потерю в массе при высушивании**.

Некоторые сульфаниламиды контролируют на **содержание исходных продуктов синтеза**. Так, по ФС во фталилсульфатиазоле определяют содержание примеси фталевой кислоты и норсульфазола. Определение этих примесей осуществляют титриметрическими методами.

1. Сначала в результате гидролиза получают фталевую кислоту, которую затем определяют, прибавляя фенолфталеин. Кислотные свойства фталевой кислоты не дают раствору окраситься в розовый цвет.

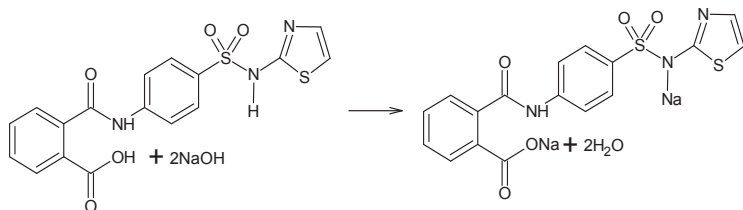


Фталевую кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водном извлечении до появления розового окрашивания.



2. Примесь норсульфазола (не более 0,5%) в молекуле фталазола определяют нитритометрическим методом. Титрантом служит

0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий).



Для испытания на **посторонние органические примеси** в сульфалене и сульфадиметоксине используют ТСХ на пластинках Силуфол или Армсорб УФ-254. После хроматографирования в условиях, приведенных в ФС, должно просматриваться только одно пятно, соответствующее стандартному образцу свидетеля. Этот же метод применяют для установления степени чистоты салазодина и определения в нем допустимых количеств примесей салициловой кислоты (2%) и сульфапиридазина (0,5%). Содержание примесей определяют по величине и интенсивности пятен соответствующих свидетелей, нанесенных на ту же пластинку. Аналогичным методом устанавливают наличие посторонних примесей в сульфаниламиде и сульфацетамиде натрия.

Устанавливают также **микробиологическую чистоту** сульфаниламидов (ГФ XI, в. 2, с. 193).

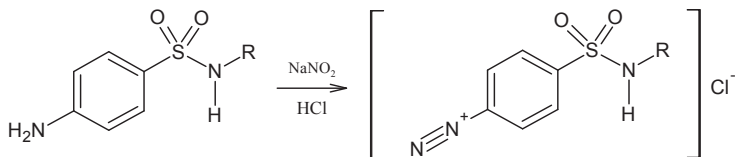
### III. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

На сегодняшний день для количественного определения сульфаниламидов используются различные методы.

#### 1. Нитритометрия

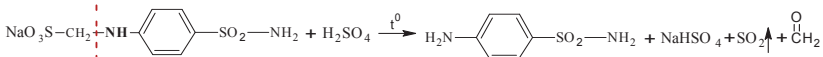
Данный метод рекомендован НД для количественного определения сульфаниламидов, в молекулах которых содержится свободная ароматическая аминогруппа: стрептоцида, сульфацил-натрия, сульгина, уросульфана, норсульфазола, норсульфазол-натрия, сульфадимезина, сульфадиметоксина, сульфапиридазина и др.

Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



**Э = М.м.**

Для количественного определения сульфаниламидов, в молекулах которых нет свободной первичной ароматической аминогруппы (стрептоцид растворимый, фталазол, фтазин, салазопиридазин, салазодиметоксин и др.), нитритометрический метод можно применять только после предварительного гидролиза:



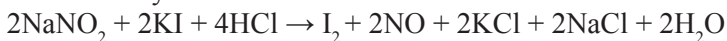
В качестве титранта используют нитрит натрия (0,1 М раствор). Титруют в присутствии бромид калия при температуре не выше 18–20 °С, а в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–10 °С. Бромид калия катализирует процесс диазотирования, а охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потерь азотистой кислоты и предотвратить разложение соли диазония.

Точку эквивалентности можно установить одним из трех способов:

- с помощью внутренних индикаторов:
  - тропеолин 00: титруют до появления желтого окрашивания;
  - нейтральный красный: до появления синего окрашивания;
  - смесь тропеолина 00 с метиленовым синим (4 капли и 2 капли): переход красно-фиолетового окрашивания в голубое;

➤ с помощью внешних индикаторов (йодкрахмальная бумага):

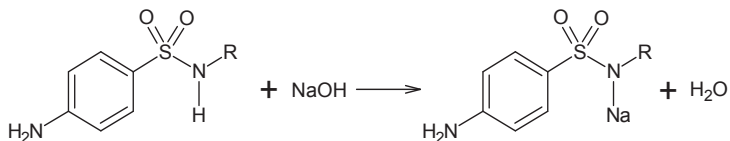
– избыточная капля титранта  $\text{NaNO}_2$  реагирует с  $\text{KI}$  йодкрахмальной бумаги в среде  $\text{HCl}$  с образованием йода  $\text{I}_2$ , и потому йодкрахмальная бумага синеет:



- потенциометрически.

## 2. Нейтрализация

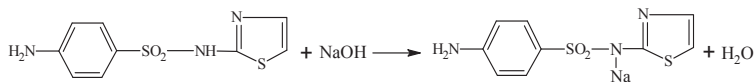
Этот метод может быть применен для количественного определения сульфаниламидов и их солей. Он основан на способности сульфаниламидов образовывать соли со щелочами:



Поскольку образующаяся натриевая соль легко подвергается гидролизу, то результаты определения получаются заниженные. Поэтому чрезвычайно важен выбор оптимального растворителя, который следует осуществлять с учетом констант диссоциации сульфаниламидов. Сульфаниамиды с константой диссоциации  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  можно титровать в среде органического растворителя, а с константой диссоциации  $10^{-9}$  титруют только в неводных растворителях.

### 2.1. Алкалиметрия в среде органического растворителя

Метод пригоден для количественного определения субстанций кислотного характера, которые мало растворимы в воде. Сущность метода состоит в том, что навеску субстанции сульфаниламида растворяют в растворе спирта этилового, нейтрализованного по тимолфталейну (или используют водно-ацетоновый раствор), и титруют стандартным раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора тимолфталейна.



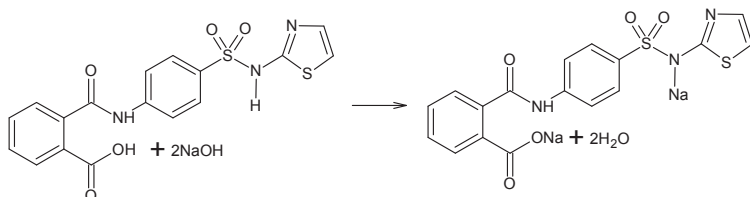
Э = М.м.

### 2.2. Алкалиметрия в неводных растворителях (неводное титрование)

Нормативная документация рекомендует метод неводного титрования в среде диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему, для



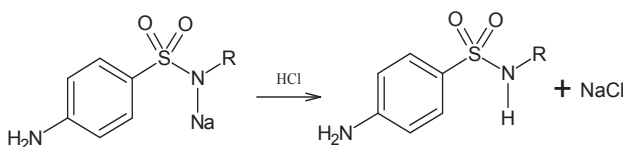
определения салазопиридазина, салазодиметоксина, фталазола и фтазина, имеющих очень слабо выраженные кислотные свойства. Титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий). Фталилсульфатиазол в неводной среде титруется как двухосновная кислота 0,1 М раствором гидроксида натрия (до появления синего окрашивания):



$$\Theta = \text{М.м.}/2$$

### 2.3. Ацидиметрия в среде органического растворителя

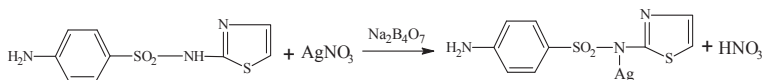
Метод пригоден для количественного определения натриевых солей сульфаниламидов (сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий, этазол-натрий и др.). Титрование проводят стандартным раствором соляной кислоты в среде органических растворителей (смесь спирта и ацетона) и индикатора метилового оранжевого (до розового окрашивания):



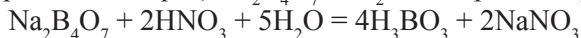
$$\Theta = \text{М.м.}$$

### 3. Аргентометрия (метод Мора)

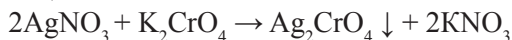
Благодаря кислотным свойствам сульфаниламидной группы, некоторые сульфаниламиды (например норсульфазол) легко образуют соли при титровании раствором серебра нитрата:



Метод Мора необходимо проводить только в нейтральной среде. Образующаяся в результате реакции азотная кислота будет способствовать растворению серебряной соли (смещение реакции влево). Поэтому титрование проводят в присутствии буры (натрий тетрабората декагидрат)  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , которая нейтрализует  $\text{HNO}_3$ :



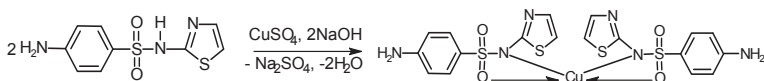
В качестве индикатора используют раствор калий хромата. Титрование проводят до появления оранжево-красного осадка: избыточная капля титранта  $\text{AgNO}_3$  реагирует с индикатором  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  с образованием осадка (хромата серебра) оранжево-красного цвета:



$\text{Э} = \text{М. м.}$

#### 4. Куприметрия

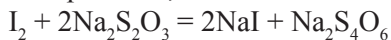
Метод основан на способности сульфаниламидов образовывать окрашенные комплексы с щелочным раствором сульфата меди (II). В качестве титранта используют 0,01–0,1 М раствор сульфата меди.



Затем прибавляют раствор серной кислоты  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , которая приводит к разрушению комплекса и освобождению эквивалентного количества сульфата меди (II). После этого прибавляют раствор иодида калия:



Выделившийся йод  $\text{I}_2$  титруют стандартным раствором натрий тиосульфата  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  в присутствии крахмала (прибавляют под конец титрования, до обесцвечивания раствора):

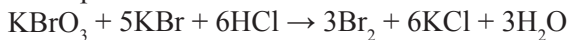


$\text{Э} = 2\text{М.м.}$

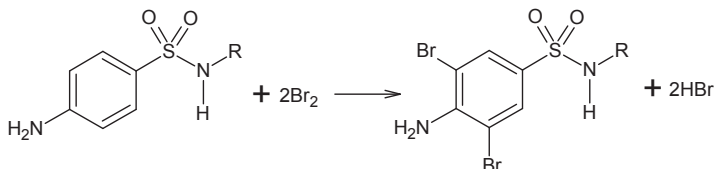
#### 5. Броматометрия

Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидов.

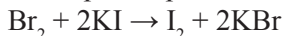
Определенный объем аликвоты исследуемого раствора сульфаниламида помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют избыток стандартного раствора бромата калия, кристаллический калий бромид, подкисляют соляной (или серной) кислотой, закрывают пробкой и оставляют на 15 минут, периодически перемешивая.



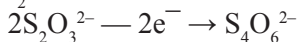
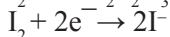
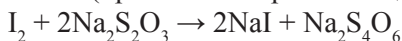
Выделившийся бром реагирует с субстанцией сульфаниламида (реакция на бенzenовое кольцо) с образованием дибромпроизводного:



Конечную точку устанавливают при прямом титровании по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, а при обратном титровании йодометрически: к избытку брома прибавляют раствор иодида калия:



Выделившийся йод титруют стандартным раствором натрий тиосульфата в присутствии крахмала до исчезновения синего окрашивания (прибавляют крахмал под конец титрования):

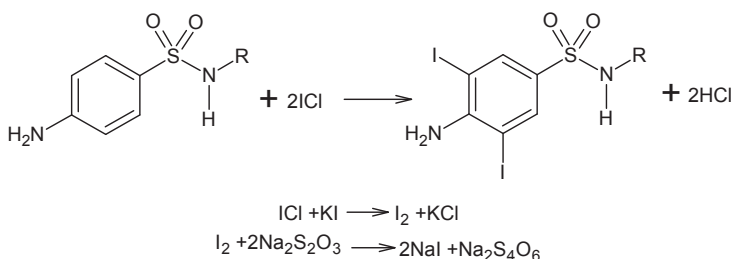


$$\Theta = \text{М.м.}/4$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

## 6. Йодхлорометрия (обратное титрование)

Как и броматометрия, метод основан на реакции галогенирования. Йодирование осуществляют с помощью добавления к определенному объему исследуемого раствора сульфаниламида избытка титрованного раствора йодомонохлорида, который реагирует с субстанцией согласно уравнению (йодирование бенzenового цикла идет в свободных орто-положениях от  $\text{NH}_2$ -группы):



$\Xi = \text{М.м.}/4$

Избыток йодомонохлорида реагирует с йодидом калия с образованием йода, который титруют стандартным раствором натрий тиосульфата (индикатор — крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

### 7. Гравиметрия (минерализация и определение по сульфат-иону)

Для количественного определения используют реакцию минерализации сульфаниламидов.

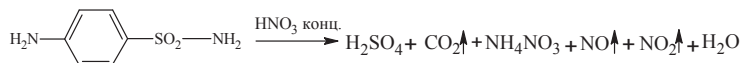
Для минерализации можно проводить:

- осторожное нагревание с 30-процентным раствором пероксида водорода (не содержащим примеси сульфатов) в присутствии следов хлорида железа (III);

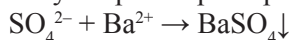
- растворение в концентрированной азотной кислоте;

- сплавление с 10-кратным количеством нитрата калия.

В результате минерализации получается жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниамиду количество сульфат-ионов ( $\text{SO}_2$ -группа сульфаниамида переходит в сульфат-ионы  $\text{SO}_4^{2-}$ ).



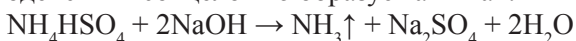
Образующиеся сульфат-ионы определяют либо гравиметрическим, либо титриметрическим методом, используя и в том, и в другом случае раствор хлорида бария:



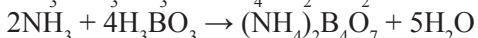
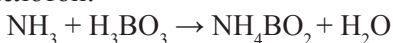
Полученный осадок  $\text{BaSO}_4$  фильтруют, высушивают, прокаливают до постоянной массы и взвешивают. По массе  $\text{BaSO}_4$  вычисляют содержание сульфаниламида.

### **8. Метод Кьельдаля (определение азота в препарате)**

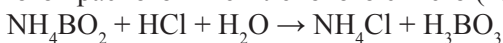
Субстанцию минерализуют кипячением в специальном приборе в присутствии сульфата калия ( $\text{K}_2\text{SO}_4$ ), сульфата меди ( $\text{CuSO}_4$ ) и концентрированной серной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). При этом азот переходит в гидрогенсульфат аммония ( $\text{NH}_4\text{HSO}_4$ ), который при взаимодействии со щелочью образует аммиак:



Полученный аммиак отгоняют в колбу-приемник с борной кислотой:



Образовавшиеся соли: метаборат аммония ( $\text{NH}_4\text{BO}_2$ ) и тетраборат аммония ( $(\text{NH}_4)_2\text{B}_4\text{O}_7$ ) титруют стандартным раствором соляной кислоты в присутствии смешанного индикатора [смесь метилового красного и метиленового синего (2:1)]:



Молярная масса эквивалента препарата зависит от числа атомов азота в молекуле субстанции.

### **9. Фотоколориметрия**

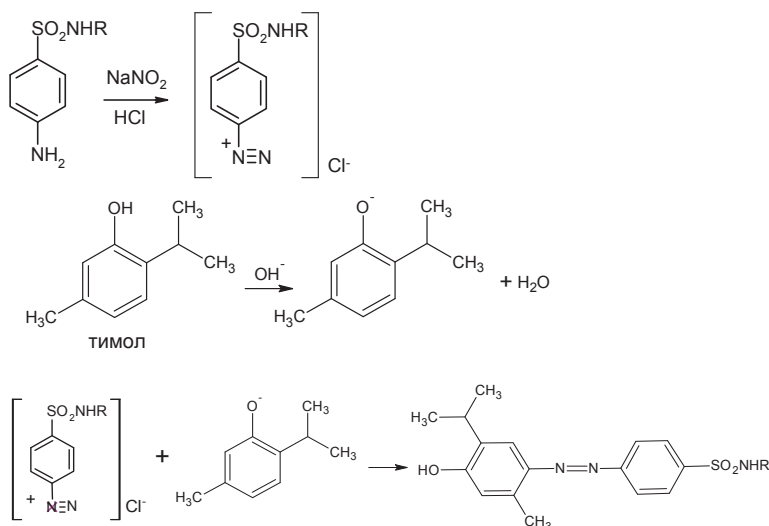
Известны многочисленные методики фотоколориметрического определения сульфаниамидов, в т. ч. в крови и моче, основанные на цветных реакциях образования азокрасителей с использованием таких азосоставляющих, как хинозол, резорцин, продуктов диазотирования с роданинами, а также индофенольной реакции (с хлораминами, гипохлоритом натрия) и др.

Для фотометрического титрования сульфаниамидов используются сульфат меди (II) и вольфрамат натрия.

*Методика анализа, основанная на получении азокрасителя*

Около 0,1 г препарата (точная масса) растворяют в воде или 10-процентном растворе хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 500 мл и доводят объем водой до метки

(раствор А). 1 мл раствора переносят в мерную колбу объемом 100 мл, смешивают с 2,5 мл 10-процентной хлористоводородной кислоты и после охлаждения до 0°C прибавляют 5 мл 0,5-процентного раствора натрия нитрита. Через 5 минут добавляют 1 г мочевины и оставляют на 10–15 минут. Затем прибавляют 1 мл 0,5-процентного раствора тимола в 10-процентном растворе едкого натра. Через 10 минут доводят объем водой до метки.



Оптическую плотность измеряют на фотоэлектроколориметре в кюветах с толщиной слоя 10 мм, при длине волны 470 нм (светофильтр № 5). Раствор сравнения — вода.

Одновременно измеряют оптическую плотность стандартного раствора.

Содержание препарата рассчитывается по формуле:

$$X = \frac{D_{\text{иссл.}} \cdot 0,0002 \cdot 100 \cdot 500}{D_{\text{ст.}} \cdot m \cdot V_{\text{иссл. в-ва}}},$$

где  $D_{\text{иссл.}}$  — оптическая плотность исследуемого раствора препарата;

$D_{\text{ст.}}$  — оптическая плотность стандартного раствора;

0,0002 — содержание препарата в 1 мл стандартного раствора, г;

$a$  — точная масса препарата, г;

500 — объем мерной колбы, мл;

$V_{\text{иссл. в-ва}}$  — количество мл исследуемого вещества, взятого для анализа из мерной колбы.

Приготовление стандартного раствора: 0,1000 г препарата (точная масса) растворяют в воде или в 10-процентной хлористоводородной кислоте в мерной колбе на 500 мл и доводят водой до метки. Далее поступают так, как описано выше.

### ***10. Спектрофотометрия в УФ- или видимой области спектра***

Количественное содержание сульфаниламидных препаратов в% (С) можно определить методом УФ-спектрофотометрии по формуле:

$$C = \frac{D * 100 * n}{E_{1\text{см}}^{1\%} * l * a},$$

где D — оптическая плотность исследуемого вещества;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$  — удельный показатель поглощения;

l — толщина слоя;

a — точная масса, г;

n — разведение.

Для определения удельного показателя поглощения из стандарта или препарата фармакопейной чистоты готовят серию растворов, определяют их оптическую плотность при длине волны, соответствующей максимальному поглощению, и ведут расчет по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D}{C * l}$$

Таким методом можно определить, например, сульфapiридазин.

Для удельного показателя поглощения готовят серию водных растворов с содержанием в 1 мл 1, 4, 6, 8, 10 мкг сульфapiридазина, перекристаллизованного из метилового спирта, и определяют их оптическую плотность при длине волны 262 нм.

Методика: 0,01 г (точная навеска) сульфapiридазина, перекристаллизованного из метилового спирта, растворяют в воде при нагревании (до 50–60°C) и переносят в мерную колбу емкостью

100 мл и по охлаждении доводят водой до метки (раствор А). Из раствора А готовят серию водных растворов сульфапиридазина с концентрацией 2, 4, 6, 8, 10 мкг в 1 мл. Оптическую плотность растворов измеряют при длине волны 262 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см. Раствором сравнения служит дистиллированная вода. Удельный показатель поглощения сульфапиридазина в воде при длине волны 262 нм равен 650.

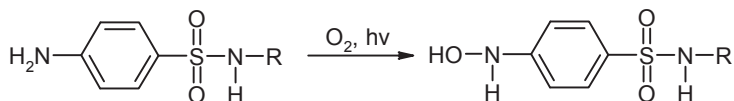
## 8. Хранение и применение сульфаниламидных препаратов

Все сульфаниамиды хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре (стеклянных банках с притертыми крышками) в защищенном от света месте. Срок годности препаратов — от 3 до 10 лет.

### *Окисление при хранении*

Сульфаниамиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при хранении. Наиболее легко их окисление происходит в водных растворах. Это определяет необходимость стабилизации растворов данных веществ антиоксидантами: сульфитом (метабисульфитом) натрия. Контроль их качества предусматривает определение цветности растворов.

Характер продуктов окисления зависит от природы окислителя. Доказано, что одним из основных продуктов окисления сульфаниамида и норсульфазола кислородом воздуха и при участии света является гидроксиаминопроизводное:



Назначают в качестве химиотерапевтических средств при бактериальных инфекциях, вызываемых чувствительными к сульфаниамидам микроорганизмами: стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и другими инфекциями.



**Формы выпуска:**

- порошок;
- таблетки по 0,3 г и 0,5 г (стрептоцид), 0,2 г и 0,5 г (сульфади-метоксин), 0,25 г и 0,5 г (норсульфазол, сульфадимезин, этазол), 0,5 г (сульфазин, уросульфат, сульфапиридазин, сульфамонеметоксин), 0,2 г (сульфален), 0,35 г (бисептол);
- мазь и линимент стрептоцида и стрептоцида растворимого 5%, сульфазина серебряной соли 1%;
- ампульный раствор этазол-натрия 10% и 20% в/в и в/м и сульфацил-натрия 30% для инъекций;
- глазные капли сульфацил-натрия 20% и 30% растворы; глазные пленки с сульфапиридазин-натрием и др.

## ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

### **Фармакопейный анализ лекарственных средств — производных амида сульфаниловой кислоты**

**Цель работы:** освоить способы оценки качества лекарственных веществ — производных амида сульфаниловой кислоты.

**Объект исследования:** таблетки сульфадимезина 0,25 и 0,5 г (ГФ X, ст. 643, стр. 655).

**Лабораторное оборудование:**

- 1) электронные весы,
- 2) аналитические весы.

**Лабораторная посуда:** пробирки, градуированные пипетки, мерные колбы, мерные цилиндры, мерные стаканы, бюретки, колбы для титрования.

**Реактивы:**

- 1) вода очищенная,
- 2) кислота хлористоводородная разведенная,
- 3) щелочной раствор β-нафтола,
- 4) 0,1 н. раствор едкого натра,
- 5) раствор сульфата меди,
- 6) раствор окисленного нитропрусида натрия,
- 7) калия бромид,
- 8) 0,1 М раствор нитрита натрия.

## Практическая часть

### 1. Описание

Таблетки белого или слегка желтоватого цвета.

### 2. Средняя масса таблеток

Определяют среднюю массу взвешиванием 20 таблеток вместе с точностью до 0,001 г и рассчитывают по формуле:

$$m \text{ (г)} = \frac{m_{\text{сум}}}{20},$$

где  $m_{\text{сум}}$  — суммарная масса 20 таблеток, г.

### 3. Отклонение от средней массы таблеток

Для определения отклонения отдельных таблеток от средней массы взвешивают порознь каждую из 20 таблеток с точностью до 0,001 г.

Отклонения отдельной таблетки от средней массы рассчитывают в % по формуле:

$$X = \frac{m_i - m}{m} \times 100,$$

где X — отклонение отдельной испытуемой таблетки от средней массы, %;

$m_i$  — масса таблетки, г;

$m$  — средняя масса таблеток.

По ОФС 42–0130–09 (ГФ XII, часть 2) для таблеток без оболочки и покрытых пленочной оболочкой со средней массой 250 мг и более допустимо отклонение от средней массы таблеток не более 5%.

### 4. Подлинность

Порошок растертых таблеток дает характерную реакцию на ароматические первичные амины и вторую и третью реакции подлинности, указанные в статье «Sulfadimezinum» (ГФ X, ст. 642, стр. 654).

#### 4.1. Реакция на ароматические первичные амины

0,05 г порошка растертых таблеток растворяют в 2 мл воды, подкисленной 3 каплями разведенной соляной кислоты, прибавляют 3 капли 0,1 М раствора нитрита натрия и взбалтывают; полученный раствор прибавляют к 3 мл щелочного раствора β-нафтола; появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок.

#### 4.2. Реакция комплексообразования с катионами тяжелых металлов

0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 3 мл 0,1 н. раствора едкого натра в течение 1–2-х минут и фильтруют; к фильтрату прибавляют 1 мл раствора сульфата меди; образуется осадок

желтовато-зеленого цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфаниламидных препаратов).

#### **4.3. Реакция с нитропруссидом натрия**

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 1 мл воды, 6 капель раствора окисленного нитропруссид натрия. При перемешивании смеси появляется фиолетовое окрашивание (отличие от других сульфаниламидных препаратов).

#### **5. Количественное определение (нитритометрический метод):**

К порошку растертых таблеток в количестве около 0,4 г (точная навеска) прибавляют 10 мл воды и 20 мл разведенной соляной кислоты. Добавляют воды до общего объема 80 мл, 1 г бромид калия и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором нитрита натрия, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) — по 0,05 мл через минуту.

В случае применения внутренних индикаторов используют тетролин 00.

Титрование проводят при температуре не выше 18–20 °С, а в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–10 °С.

*1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия соответствует 0,02783 г  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ , которого, соответственно, должно быть 0,238–0,262 г или 0,475–0,525 г, считая на средний вес одной таблетки.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляутдин, Р.Н. Фармакология / Р.Н. Аляутдин.— 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. — 592 с.: ил.
2. Арзамасцев, А.П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / А.П. Арзамасцев. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004—640 с.
3. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч.: учеб. для вузов / В.Г. Беликов. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 613 с.
4. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология: национальное руководство / Белоусов, Ю. Б. и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
5. Государственная фармакопея СССР. Препараты (частные и групповые статьи).—10-е издание. — М.: Медицина, 1968. — Ч. 1. — 1065 с.
6. Государственная фармакопея СССР.— 11-е издание. — М.: Медицина, 1987.— 1, 2 т.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. — XII издание. — М., 2008 г.
8. Люльман, Х. Наглядная фармакология; пер. с нем. / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. — М.: Мир, 2008.— 383 с.: ил.
9. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский.—15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2007. — 1206 с.: ил.
10. Харкевич, Д.А. Фармакология / Д. А Харкевич.— 10-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 908 с.
11. Vidal 2012. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — АстраФармСервис, 2012. — 1664 с.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

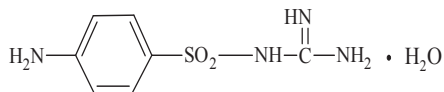
### Приложение 1

#### Тестовые задания

Выберите один правильный ответ из нижеприведенных вариантов:

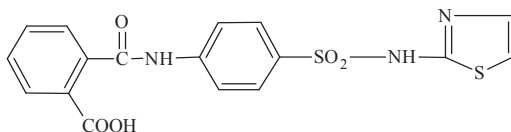
1. Укажите реакцию, которая лежит в основе получения сульфаниламидных препаратов:
  - а) процесс галогенирования;
  - б) процесс нитрования;
  - в) процесс сульфохлорирования;
  - г) процесс карбоксилирования фенолята натрия.
2. Полная потеря физиологической активности сульфаниламидов наблюдается при замене первичной ароматической аминогруппы в положении 4 группой:
  - а)  $R=N-$ ;
  - б)  $(CH_3)_2N-$ ;
  - в)  $CH_3-$ ;
  - г)  $CONH-$ .
3. Увеличение физиологической активности сульфаниламидов достигается при замене первичной ароматической аминогруппы в положении 4 радикалом:
  - а) метильной группой;
  - б) азогруппой;
  - в) гидроксильной группой;
  - г) карбоксильной группой.
4. Замещение водорода в сульфамидной группе позволило получить соединение, обладающее:
  - а) пониженной активностью и пониженной токсичностью;
  - б) повышенной активностью и повышенной токсичностью;
  - в) повышенной активностью и пониженной токсичностью;
  - г) пониженной активностью и повышенной токсичностью.

5. На рисунке изображена структурная формула:



- а) сульфацила растворимого;
- б) уросульфана;
- в) норсульфазола растворимого;
- г) сульгина.

6. На рисунке изображена структурная формула:



- а) фталазола;
- б) этазола;
- в) фтазина;
- г) сульфалена.

7. Сульфаниламидные препараты обладают следующим действием на микробную флору:

- а) бактерицидным;
- б) бактериостатическим.

8. Сульфаниламидные препараты используются для лечения инфекционных болезней, главным образом:

- а) бактериального происхождения;
- б) вирусного происхождения.

9. К сульфаниламидным препаратам короткого действия ( $T_{1/2} < 10$  ч) не относится:

- а) этазол;
- б) норсульфазол;
- в) сульфамометоксин;
- г) уросульфан.

10. К сульфаниламидным препаратам сверхдлительного действия ( $T_{1/2} > 48$  ч) относится:
- а) стрептоцид;
  - б) сульфален;
  - в) сульфазин;
  - г) сульфадиметоксин.
11. Лекарственные средства группы сульфаниламидов не стандартизируют по показателю:
- а) растворимость;
  - б) прозрачность и цветность;
  - в) удельное вращение;
  - г) кислотность и щелочность.
12. Для отличия сульфаниламидов фармакопейной является реакция:
- а) диазотирования и азосочетания;
  - б) с сульфатом меди;
  - в) бромирования;
  - г) с нитратом серебра.
13. При взаимодействии сульфацил-натрия с раствором сульфата меди (II) образуется осадок:
- а) желтовато-зеленый, переходящий в коричневый;
  - б) голубовато-зеленый;
  - в) травянисто-зеленый, переходящий в черный;
  - г) грязно-фиолетовый.
14. При взаимодействии сульфадимезина с раствором сульфата меди (II) образуется осадок:
- а) желтовато-зеленый, переходящий в коричневый;
  - б) голубовато-зеленый;
  - в) травянисто-зеленый, переходящий в черный;
  - г) грязно-фиолетовый.



15. При взаимодействии норсульфазола с раствором сульфата меди (II) образуется осадок:
- а) желтовато-зеленый, переходящий в коричневый;
  - б) голубовато-зеленый;
  - в) травянисто-зеленый, переходящий в черный;
  - г) грязно-фиолетовый.
16. При взаимодействии этазола с раствором сульфата меди (II) образуется осадок:
- а) желтовато-зеленый, переходящий в коричневый;
  - б) голубовато-зеленый;
  - в) травянисто-зеленый, переходящий в черный;
  - г) грязно-фиолетовый.
17. Норсульфазол при пиролизе образует плав:
- а) желтого цвета с запахом сернистого газа;
  - б) фиолетово-красного цвета с запахом аммиака;
  - в) темно-бурого цвета с запахом сероводорода;
  - г) фиолетового цвета с запахом аммиака и анилина.
18. Стрептоцид при пиролизе образует плав:
- а) желтого цвета с запахом сернистого газа;
  - б) фиолетово-красного цвета с запахом аммиака;
  - в) темно-бурого цвета с запахом сероводорода;
  - г) фиолетового цвета с запахом аммиака и анилина.
19. Сульгин при пиролизе образует плав:
- а) желтого цвета с запахом сернистого газа;
  - б) фиолетово-красного цвета с запахом аммиака;
  - в) темно-бурого цвета с запахом сероводорода;
  - г) фиолетового цвета с запахом аммиака и анилина.
20. Для количественного определения сульфаниламидов фармакопейным является метод:
- а) броматометрии;
  - б) нейтрализации;
  - в) нитритометрии;

г) неводного титрования.

21. Количественное определение фталазола может быть проведено методом нейтрализации в среде:
- а) ацетона;
  - б) уксусного ангидрида;
  - в) пиридина;
  - г) диметилформамида.
22. Количественное определение сульфацил-натрия может быть проведено методом нейтрализации в среде:
- а) ацетона;
  - б) диметилформамида;
  - в) спирта этилового;
  - г) смеси спирта и ацетона.
23. Наиболее точным методом количественного определения сализопиридазина является:
- а) неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты;
  - б) метод нейтрализации в спиртовой среде;
  - в) неводное титрование в среде диметилформамида;
  - г) метод нейтрализации в водной среде.
24. Фактор эквивалентности стрептоцида при броматометрическом титровании равен:
- а) 1;
  - б)  $\frac{1}{2}$ ;
  - в)  $\frac{1}{4}$ ;
  - г)  $\frac{1}{5}$ .
25. Фактор эквивалентности фталазола при алкалиметрическом титровании в среде диметилформамида равен:
- а) 1;
  - б)  $\frac{1}{2}$ ;
  - в)  $\frac{1}{4}$ ;
  - г)  $\frac{1}{5}$ .

26. Для количественного определения стрептоцида в мази при внутриаптечном контроле применяют метод:
- а) броматометрии;
  - б) нитритометрии;
  - в) аргентометрии;
  - г) нейтрализации.
27. Для количественного определения сульфацил-натрия в глазных каплях при внутриаптечном контроле применяют метод:
- а) нейтрализации;
  - б) броматометрии;
  - в) аргентометрии;
  - г) нитритометрии.
28. Ко-тримоксазол содержит сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Укажите верную сульфаниламидную часть и правильное массовое соотношение компонентов:
- а) сульфаметоксазол + триметоприм — 1:5;
  - б) сульфаметрол + триметоприм — 1:5;
  - в) сульфаметоксазол + триметоприм — 5:1;
  - г) сульфаметрол + триметоприм — 5:1.
29. Установите соответствие в комбинированных сульфаниламидных препаратах:
- |                    |                                      |
|--------------------|--------------------------------------|
| а) стрептонитол;   | 1) сульфамонометоксин + триметоприм; |
| б) ко-тримоксазол; | 2) сульфаниламид + аминитрозол;      |
| в) лидаприм;       | 3) сульфаметоксазол + триметоприм;   |
| г) сульфатон.      | 4) сульфаметрол + триметоприм.       |
30. При неправильном хранении постепенно разлагается с образованием формальдегида:
- а) сульфадиметоксин;
  - б) сульфален;
  - в) стрептоцид растворимый;
  - г) салазопиридазин.

## Примеры билетов входного контроля

### Билет 1

1. Роль советских ученых О.Ю. Магидсона, М.В. Рубцова, И.Я. Постовского и др. в развитии химии сульфаниламидных препаратов.

2. Соответствует ли содержание фталазола в таблетках (г, г) требованиям ФС (должно быть 0,475–0,525 г в пересчете на среднюю массу таблетки), если 0,06012 г порошка растертых таблеток обрабатывали соответствующим образом и довели до метки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, отфильтровали. 2,0 мл фильтрата довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 263 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна 0,463.

Оптическая плотность раствора РСО фталазола, приготовленного из навески массой 0,05000 г по той же схеме, что и испытуемый раствор, в тех же условиях равна 0,429. Средняя масса таблетки 0,582 г.

### Билет 2

1. Каков механизм фармакологического действия сульфаниламидных препаратов?

2. Какие физические и химические свойства характерны для лекарственных веществ производных бензолсульфонамида, и наличием каких функциональных групп в молекуле они могут быть объяснены?

### Билет 3

1. Каковы теоретические основы нитритометрического метода количественного анализа? С какой целью в раствор добавляют бромид калия? Почему титрование рекомендуется проводить при пониженной температуре? Напишите уравнение химической реакции, лежащей в основе данного метода. Каким способом можно установить точку эквивалентности?

2. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида (М.м. = 172,21 г/моль) в таблетках методом нитритометрии. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, содержание стрептоцида (г, г), если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,2584 г израсходовано 13,9 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,02$ ). Средняя масса одной таблетки 0,535 г.

#### Билет 4

1. Напишите структурные формулы и приведите латинские и химические названия стрептоцида и препаратов, содержащих алифатический радикал (сульфацил-натрий, уросульфам, сульгин).

2. Приведите схему реакции диазотирования и азосочетания (реакция на первичную ароматическую аминогруппу) с учетом различных условий проведения реакции.

#### Билет 5

1. Напишите структурные формулы, латинские и химические названия препаратов, содержащих гетероциклический радикал (норсульфазол, этазол, сульфадимезин, сульфален).

2. Приведите уравнения реакций количественного определения стрептоцида (М.м. = 172,21 г/моль) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску (а, г) стрептоцида, чтобы на титрование пошло 10,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 0,99$ ).

#### Билет 6

1. Напишите структурные формулы, латинские и химические названия препаратов, содержащих ароматический и гетероциклический радикалы (фталазол, салазопиридазин).

2. Приведите методику фотоколориметрического определения сульфаниламидных препаратов, основанную на получении азокрасителя (укажите схемы реакций и расчетную формулу).

### Билет 7

1. Напишите общую схему синтеза сульфаниламидных препаратов.
2. Укажите методику количественного определения сульфаниламидных препаратов методом УФ-спектрофотометрии, приведите расчетные формулы.

### Билет 8

1. Приведите уравнения химических реакций, с помощью которых можно отличить стрептоцид и стрептоцид растворимый.
2. Рассчитайте и оцените результаты количественного определения стрептоцида (g,%), если на титрование его навески массой 0,2400 г по методике, указанной в соответствующей статье ГФ Х, было затрачено 15 мл 0,1 М раствора нитрита натрия (М.м. = 172,21 г/моль;  $K = 1,02$ ).

### Билет 9

1. Приведите специфические реакции идентификации сульфаниламидных препаратов.
2. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) (М.м. = 254,24 г/моль) методом нитритометрии. Укажите формулу индикатора нейтрального красного, переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 0,98$ ), который пойдет на титрование навески сульфацил-натрия массой 0,1564 г.

### Билет 10

1. Какими общими химическими реакциями можно доказать подлинность сульфаниламидных препаратов? Напишите уравнения реакции и объясните, на чем они основаны.
2. Рассчитайте содержание стрептоцида (g, г) в таблетках, если на титрование навески порошка растертых таблеток массой 0,2565 г израсходовано 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,01$ ). Средняя масса одной таблетки 0,5015 г.  
1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г стрептоцида.

### Билет 11

1. Какими методами можно количественно определить сульфацил-натрий? Какие химические свойства при этом используются и наличием каких функциональных групп они обусловлены?

2. Какая была взята масса сульфадимезина (а, г) если на титрование ее было израсходовано 12 мл 0,1 М раствора нитрита натрия (М.м. = 278,3 г/моль;  $K = 0,99$ )?

### Билет 12

1. Какие специфические примеси могут присутствовать во фталазоле? Опишите методики определения этих примесей.

2. Количественное определение сульфадиметоксина (М.м. = 310,33 г/моль) проведено броматометрическим методом. Приведите уравнение реакции. Какую массу нужно взять, чтобы на титрование потребовалось 15 мл 0,1 М титрованного раствора ( $K = 1,01$ )?

### Билет 13

1. Перечислите возможные формы выпуска сульфаниламидных препаратов. Ответ подтвердите примерами.

2. Укажите фармакопейный и нефармакопейный методы количественного определения фталазола.

### Билет 14

1. Способность к окислению сульфаниламидов. Способы использования данного свойства в химическом анализе.

2. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) (М.м. = 254,24 г/моль) методом нитритометрии. Укажите формулу индикатора нейтрального красного, переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, навеску сульфацил-натрия (а, г), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ( $K = 1,00$ ).

### Билет 15

1. С помощью каких реакций можно подтвердить наличие атома серы в химической структуре сульфаниламидов? Ответ поясните.

2. Количественное определение сульгина ( $M.м. = 214,245$  г/моль) проведено броматометрическим методом. Какую массу ( $a$ , г) нужно взять, чтобы на титрование потребовалось 15 мл 0,1 М титрованного раствора ( $K = 1,01$ )?



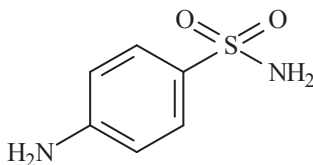
## Методики анализа сульфаниламидных препаратов по отечественным фармакопеям

### ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РФ XIII ИЗДАНИЯ

#### ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Сульфаниламид	ФС.2.1.0038.15
Стрептоцид белый	Взамен ГФ X, ст. 633;
Sulfanilamidum	взамен ФС 42–2744–98

#### 4-Аминобензолсульфонамид



М.м. 172,20

Содержит не менее 99,0% сульфаниламида  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  в пересчете на сухое вещество.

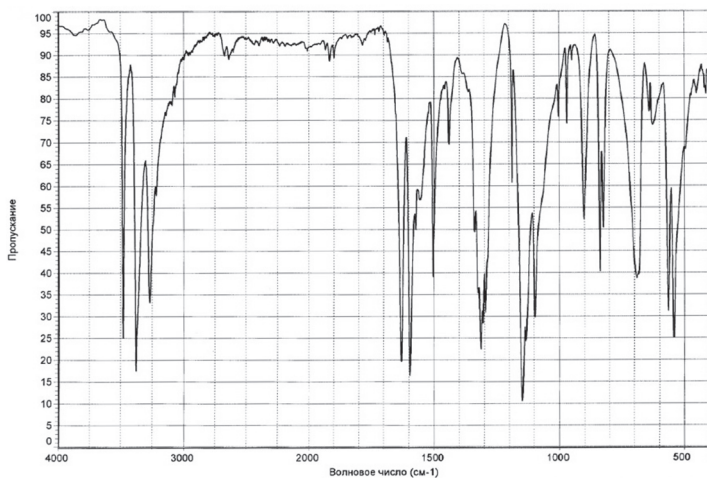
**Описание.** Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в ацетоне, хлористоводородной кислоте, разведенной 8,3%, умеренно растворим в спирте 96%, мало растворим в воде.

#### Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400  $\text{см}^{-1}$  по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра сульфаниламида.

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0008% раствора субстанции в 0,01 М растворе натрия гидроксида в области длин волн от 220 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при 251 нм.



3. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,015% раствора субстанции в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимумы поглощения при 264 нм, 271 нм, минимумы поглощения при 241 нм, 268 нм и плечо в области от 257 до 261 нм.

4. *Качественная реакция.* 0,05 г субстанции должны давать характерную реакцию на первичные ароматические амины (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 164 до 167 °С (ОФС «Температура плавления»).

**Кислотность.** 0,8 г субстанции растворяют в 40 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды при нагревании на водяной бане, быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл 0,1-процентного спиртового раствора бромтимолового синего; появившееся желтое окрашивание должно перейти в голубое от прибавления не более 0,05 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида.

**Органические примеси.** 0,3 г субстанции растворяют при встряхивании в 5 мл серной кислоты концентрированной. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона Y<sub>6</sub> (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

*Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл смеси спирт 96% — аммиака раствор концентрированный 25% (9:1).

*Раствор сравнения.* 0,25 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью спирт 96% — аммиака раствор концентрированный 25% (9:1) до метки и перемешивают.

Срок годности раствора — 7 суток.

*Раствор стандартного образца сульфаниловой кислоты.* 0,1 г сульфаниловой кислоты (4-аминобензолсульфоновая кислота) растворяют в 70 мл смеси спирт 96% — аммиака раствор концентрированный 25% (9:1) в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки и перемешивают.

Срок годности раствора — 7 суток.

0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора смесью спирт 96% — раствор аммиака концентрированный 25% (9:1) до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки (предварительно промытой ацетоном) со слоем силикагеля 60 F<sub>254</sub> в точку А наносят 0,01 мл испытуемого раствора (100 мкг сульфаниламида), рядом в точку Б наносят 0,01 мл раствора сравнения (0,5 мкг сульфаниламида), а в точку В наносят по 0,01 мл испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфаниловой кислоты (100 мкг сульфаниламида и 0,5 мкг сульфаниловой кислоты).

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин., помещают в камеру со смесью растворителей аммиака раствор концентрированный 25% — метанол — хлороформ (3:9:16) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90% длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме А (испытуемый раствор), кроме основного пятна, допускается наличие одного дополнительного пятна, которое по величине и интенсивности поглощения не должно превышать пятна на хроматограмме Б (не более 0,5%).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме В наблюдаются 2 четких отдельных пятна.

**Хлориды.** Не более 0,02% (ОФС «Хлориды»). 1,0 г субстанции встряхивают с 20 мл воды в течение 1 мин. и фильтруют. 2 мл фильтрата разбавляют водой до 10 мл.

**Сульфаты.** Не более 0,02% (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для анализа отбирают 10 мл фильтрата, полученного в испытании «Хлориды».

Примечание. Разделы «Хлориды» и «Сульфаты» вводят при необходимости в зависимости от способа получения.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Нитритометрия» с использованием около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

При визуальной индикации конечной точки титрования в качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг сульфаниламида  $C_6H_8N_2O_2S$ .

**Хранение.** В защищенном от света месте.

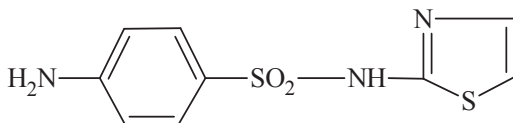
**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ СССР**  
**X ИЗДАНИЯ**

**458. Norsulfazolum**

Норсульфазол

Sulfathiazolum \*

2- (n-Аминобензолсульфамидо)-тиазол



$C_9H_9N_3O_2S_2$  М. в. 255.32

**Описание.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

**Растворимость.** Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей.

**Подлинность.** Препарат дает характерную реакцию на ароматические первичные амины (стр. 743).

0,1 г препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 н. раствора едкого натра в течение 1–2-х минут и фильтруют; к фильтрату прибавляют 1 мл раствора сульфата меди; образуется осадок грязно-фиолетового цвета (отличие от других сульфамидных препаратов).

0,05 г препарата нагревают в сухой пробирке на пламени горелки; образуется плав темно-бурого цвета и ощущается резкий запах сероводорода (отличие от других сульфамидных препаратов, кроме фталазола).

**Температура плавления** 198–203° (с разложением).

**Кислотность.** 1 г препарата взбалтывают с 50 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и нагревают на водяной бане при температуре 70° в течение 5 минут. Быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 2 капли спиртового раствора бромтимолового синего; появившееся желтое окрашивание

должно перейти в голубое от прибавления не более 1 мл 0,05 н. раствора едкого натра.

**Хлориды.** 1 г препарата нагревают с 20 мл воды до кипения, сразу же охлаждают и фильтруют. 4 мл этого фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

**Сульфаты.** 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

**Органические примеси.** 0,3 г препарата растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

**Сульфатная зола и тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

**Количественное определение.** Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 20 мл разведенной соляной кислоты и далее поступают как указано в статье «Нитритометрия» (стр. 799). В случае применения внутренних индикаторов используют тропеолин 00.

1 мл 0,1 мол раствора нитрита натрия соответствует 0,02553 г  $C_9H_9N_3O_2S_2$ , которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

**Хранение.** *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь — 2,0 г.

Высшая суточная доза внутрь — 7,0 г.

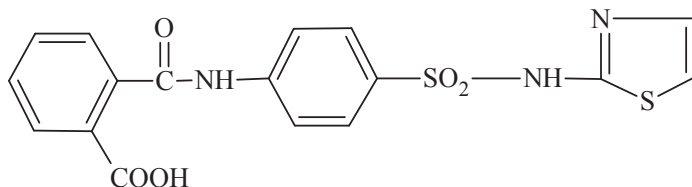
*Антибактериальное средство.*

## 526. *Phthalazolum*

Фталазол

Phthalylsulfathiazolum\*

2-[*n*- (о-Карбоксибензамидо) -бензол сульфамидо]-тиазол



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$  М. в. 403,4

**Описание.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок.

**Растворимость.** Практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте, растворим в водном растворе карбоната натрия, легко растворим в водном растворе едкого натра.

**Подлинность.** 0,05 г препарата кипятят с 2 мл воды и 3 каплями разведенной соляной кислоты в течение 1–2-х минут. Полученный раствор дает характерную реакцию на ароматические первичные амины (стр. 743).

К 0,05 г препарата прибавляют 0,05 г резорцина, 1–2 капли концентрированной серной кислоты и сплавляют на пламени горелки в течение 1–2-х минут. После охлаждения полученную массу растворяют в 2–3-х мл раствора едкого натра и выливают в воду; наблюдается ярко-зеленая флюоресценция.

**Прозрачность и цветность раствора.** 0,2 г препарата растворяют в смеси из 1 мл 1 н. раствора едкого натра и 4 мл воды. Полученный раствор должен быть прозрачным и окраска его не должна быть интенсивнее эталона № 4а.

**Свободная фталевая кислота.** 1 г препарата взбалтывают с 50 мл све-жепрокипяченной и охлажденной воды, нагревают на водяной бане при температуре 70 °С в течение 5 минут. Быстро охлаждают и фильтруют. К 25 мл фильтрата прибавляют 3 капли раствора фенолфталеина. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,35 мл 0,05 н. раствора едкого натра.

**Хлориды.** 1 г препарата взбалтывают с 25 мл воды в течение 1–2-х минут и фильтруют. 5 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

**Сульфаты.** 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,025% в препарате).

**Норсульфазол.** 1 г препарата взбалтывают с 10 мл разведенной соляной кислоты в течение 15 минут и после отстаивания при комнатной температуре фильтруют. К фильтрату прибавляют 40 мл воды, 0,5 г бромиды калия, 2 капли раствора тропеолина 00 и 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 мол

раствором нитрита натрия по 0,05 мл через одну минуту до зеленого окрашивания.

На титрование должно расходоваться не более 0,2 мл 0,1 мол раствора нитрита натрия.

1 мл 0,1 мол раствора нитрита натрия соответствует 0,02553 г  $C_9H_9N_3O_2S_2$ , которого должно быть не более 0,5%.

**Примечание.** При отсутствии норсульфазола от прибавления 1 капли 0,1 мол раствора нитрита натрия появляется голубое окрашивание.

**Потеря в весе при высушивании.** Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100–105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 1,6%.

**Сульфатная зола и тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

**Количественное определение.** Около 0,1–0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 10–20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему и титруют 0,1 н. раствором едкого натра в смеси метилового спирта и бензола до появления синего окрашивания (индикатор — тимоловый синий).

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,02017 г  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ .

Из полученного процентного содержания фталазола вычитают процентное содержание норсульфазола, умноженное на 1,58.

*Содержание  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$  в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.*

**Хранение.** Список Б. В хорошо закупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь — 2,0 г.

Высшая суточная доза внутрь — 7,0 г.

*Антибактериальное средство.*



### 641. *Sulfacylum-natrium*

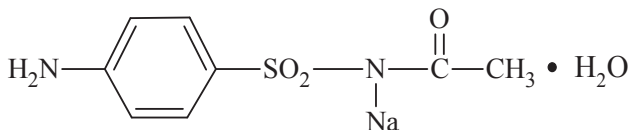
Сульфацил-натрий

*Sulfacylum solubile*

Сульфацил растворимый

*Albucid-natrium Sulfacetamidum Natricum \**

*n*-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий



$C_8H_9N_2Na_2O_3S \cdot H_2O$  М. в. 254,24

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне.

**Подлинность.** Препарат дает характерную реакцию на ароматические первичные амины и реакцию Б на натрий (стр. 943, 945).

0,1 г препарата растворяют в 3 мл воды и прибавляют 1 мл раствора сульфата меди; образуется осадок голубовато-зеленоватого цвета, который не изменяется при стоянии (отличие от других сульфамидных препаратов).

**Прозрачность и цветность раствора.** Раствор 1,5 г препарата в 5 мл воды должен быть прозрачным; окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

**Щелочность.** pH 8,5–9,5 (5-процентный водный раствор).

**Хлориды.** Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

**Сульфаты.** Раствор 0,5 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,02% в препарате).

**Тяжелые металлы.** 1 г препарата растворяют в 17,5 мл воды, добавляют 2,5 мл разведенной уксусной кислоты, взбалтывают в течение 5 минут и выпавший осадок отфильтровывают. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

**Количественное определение.** Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 10 мл разведенной соляной

кислоты и далее поступают как указано в статье «Нитритометрия» (стр. 799). В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный.

*1 мл 0,1 мол раствора нитрита натрия соответствует 0,02542 г  $C_8H_9N_2Na_2O_3S \cdot H_2O$ , которого в препарате должно быть не менее 99,0%.*

**Хранение.** *Список Б.* В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Высшая разовая доза внутрь — 2,0 г.

Высшая суточная доза внутрь — 7,0 г.

(При лечении инфекционных глазных заболеваний применяют 10–20–30-процентные растворы и мази.)

*Антибактериальное средство.*

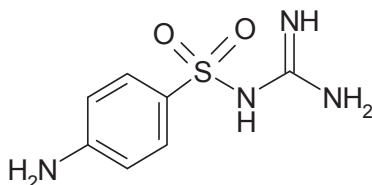
**Методики анализа сульфаниламидных препаратов  
по зарубежным фармакопеям**

**4.1. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Том 3. Контроль качества фармацевтических субстанций**

**СУЛЬФАГУАНИДИН (# СУЛЬГИН)**

*Sulfaguanidinum*  
*SULFAGUANIDINE*



$C_7H_{10}N_4O_2S$  М.м. 214,3

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Сульфагуанидин содержит не менее 99,0% и не более 101,0% (4-минофенилсульфонил) гуанидина в пересчете на сухое вещество.

**ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и в 96-процентном спирте, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в метиленхлориде. Растворяется в разведенных растворах минеральных кислот.

**ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)**

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

А. Температура плавления (2.2.14): от 189 °С до 193 °С.

Определение проводят из высушенного испытуемого образца.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

*Сравнение:* ФСО сульфазуанидина # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси». На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и величине основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

**Е.** 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора *α*-нафтола Р и 2 мл смеси из равных объемов воды Р и раствора натрия гипохлорита концентрированного Р. Появляется красное окрашивание.

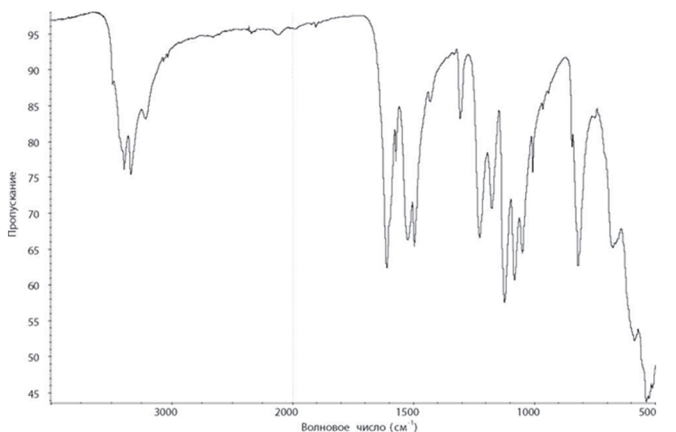


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфазуанидина.

## ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. К 2,5 г испытуемого образца прибавляют 40 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, нагревают при температуре около 70 °С в течение 5 мин., охлаждают при взбалтывании на ле-

дяной бане в течение примерно 15 мин., фильтруют и доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 50 мл.

Кислотность. К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл *раствора бромтимолового синего Р1*. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (б). 2 мл испытуемого раствора (а) доводят ацетоном Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг ФСО сульфатуанидина растворяют в ацетоне Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 5 мл испытуемого раствора (б) доводят до объема 200 мл ацетоном Р.

Раствор сравнения (с). 5 мл раствора сравнения (б) доводят до объема 10 мл ацетоном Р.

Раствор сравнения (д). 10 мг сульфаниламида Р растворяют в испытуемом растворе (б) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $GF_{254}P$ .

Подвижная фаза: кислота муравьиная безводная Р — метанол Р — метиленхлорид Р (10:20:70, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 10 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (д):

— на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

— любая примесь: на хроматограмме испытуемого раствора (а) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5%), и не более чем

одно из таких пятен может быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (0,25%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод F). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 8,0%. 1,000 г сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфатуанидин в условиях испытаний обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды № 1 и № 2 проводят из разведения 1:100, на питательную среду № 3 — из разведения 1:10.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,175 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлороводородной, разведенной Р, и охлаждают раствор на ледяной бане. Проводят определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную аминогруппу (2.5.8). Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 21,42 мг  $C_7H_{10}N_4O_2S$ .

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

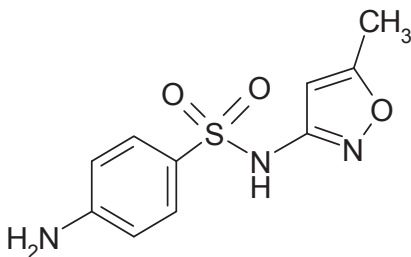
А. R = H: 4-Аминобензолсульфонамид (сульфаниламид).

В. R = CO-NH<sub>2</sub>: N-[(4-Аминофенил)сульфонил]-мочевина (сульфакарбамид).

## СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ

*Sulfamethoxazolum*

*SULFAMETHOXAZOLE*



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$  М.м. 253,3

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфаметоксазол содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 4-амино-N-(5-метил-изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим 96-процентном спирте. Растворяется в разведенном растворе натрия гидроксида и в разведенных кислотах.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 169 °С до 172 °С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО сульфаметоксазола # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:48, об/об) и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения. 20 мг ФСО сульфаметоксазола растворяют в 3 мл смеси из раствора аммиака концентрированного Р и метанола Р (2:48, об/об) и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля  $F_{254}P$ .

Подвижная фаза: раствор аммиака разведенный Р1 — вода Р — нитрометан Р — диоксан Р (3:5:41:51, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 3/4 высоты пластинки.

Высушивание: сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Проявление: просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

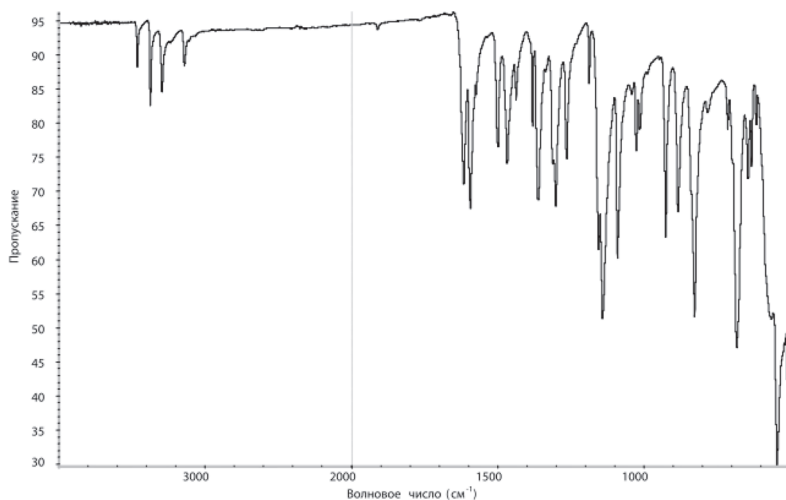


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфаметоксазола.



## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,0 г испытуемого образца растворяют в смеси из 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и 5 мл воды Р.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж) 5, BY(КЖ) 5 или GY(ЗЖ)5.

**Кислотность.** К 1,25 г тонкоизмельченного испытуемого образца прибавляют 25 мл воды Р и нагревают при температуре 70 °С в течение 5 мин. Охлаждают в ледяной воде в течение около 15 мин. и фильтруют. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окрашивание раствора должно измениться.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в 45 мл подвижной фазы при помощи ультразвука при температуре около 45 °С в течение 10 мин., охлаждают и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1 мг испытуемого образца и 1 мг ФСО сульфаметоксазола примеси А растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (с). 1,0 мг ФСО сульфаметоксазола примеси F растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм, заполненная силикагелем октилсилильным, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- температура: 30 °С;

- подвижная фаза: смешивают 35 объемов метанола Р2 и 65 объемов раствора 13,6 г/л калия дигидрофосфата Р, предварительно доведенного раствором 20 г/л калия гидроксида Р до рН 5,3;

- скорость подвижной фазы: 0,9 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 210 нм;
- объем вводимой пробы: 20 мкл;
- время хроматографирования: 3-кратное время удерживания сульфаметоксазола.

Относительное удерживание (по отношению к сульфаметоксазолу; время удерживания — около 10 мин): примесь D — около 0,3; примесь E — около 0,35; примесь F — около 0,45; примесь C — около 0,5; примесь A — около 1,2; примесь B — около 2,0.

Условия хроматографирования:

раствор сравнения (b):

- разрешение: не менее 3,5 между пиками сульфаметоксазола и примеси A.

Предельное содержание примесей:

- примесь A, B, C, D, E (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пиков, соответствующих примесям A, B, C, D и E, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- примесь F (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (c);

- любая другая примесь (не более 0,1%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей A, B, C, D, E и F, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

- сумма примесей (не более 0,3%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 3-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,025%).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод D). Не более 0,002% (20 ppm). 1,0 г испытуемого образца должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием 2 мл эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) P.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

# **Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

# **Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфаметоксазол в условиях испытания обладает антимикробным действием.

Для устранения антимикробного действия используют инактиватор — 4-аминобензойную кислоту Р, которую вносят в фосфатный буферный раствор и среды № 8 и № 11 из расчета 0,05 г на 1 л среды.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят определение первичного ароматического аминного азота (2.5.8), используя 0,200 г испытуемого образца. Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

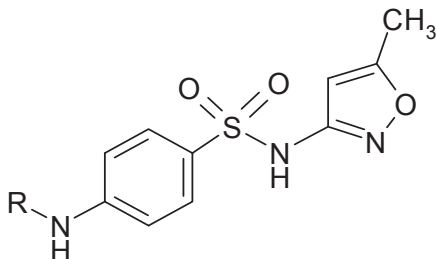
1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,33 мг  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ .

## ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте.

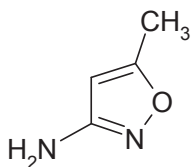
## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, С, D, E, F.

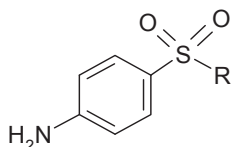


А. R = CO-CH<sub>3</sub>: N-[4-[(5-Метилизоксазол-3-ил)сульфамоил]фенил]ацетамид.

В.  $R = SO_2-C_6H_4-pNH_2$ : 4-[[4-Аминофенил]-сульфамоил]амино]-N-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид.

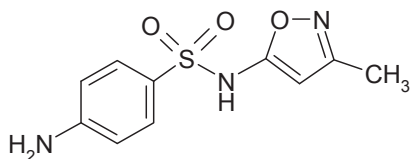


С. 5-Метилизоксазол-3-амин.



D.  $R = OH$ : 4-Аминобензолсульфовая кислота (сульфаниловая кислота).

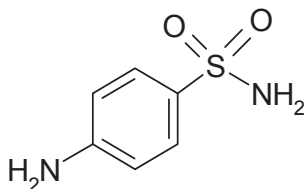
E.  $R = NH_2$ : 4-Аминобензолсульфонамид (сульфаниламид).



F. 4-Амино-N-(3-метилизоксазол-5-ил)бензолсульфонамид.

## СУЛЬФАНИЛАМИД (# СТРЕПТОЦИД)

*Sulfanilamidum*  
*SULFANILAMIDE*



**C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S М.м. 172,2**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфаниламид содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 4-аминобензолсульфонамида в пересчете на сухое вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белые или желтовато-белые кристаллы либо мелкий порошок.

Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96-процентном спирте, практически не растворим в метиленхлориде. Растворяется в растворах щелочных металлов и разведенных минеральных кислотах.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

**А.** Температура плавления (2.2.14): от 164,5 °С до 166,0 °С.

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Приготовление: в дисках.

Сравнение: ФСО сульфаниламида # или спектр, представленный на рисунке 1.

**С.** Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Сопутствующие примеси».

На хроматограмме испытуемого раствора (а) обнаруживается пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (а).

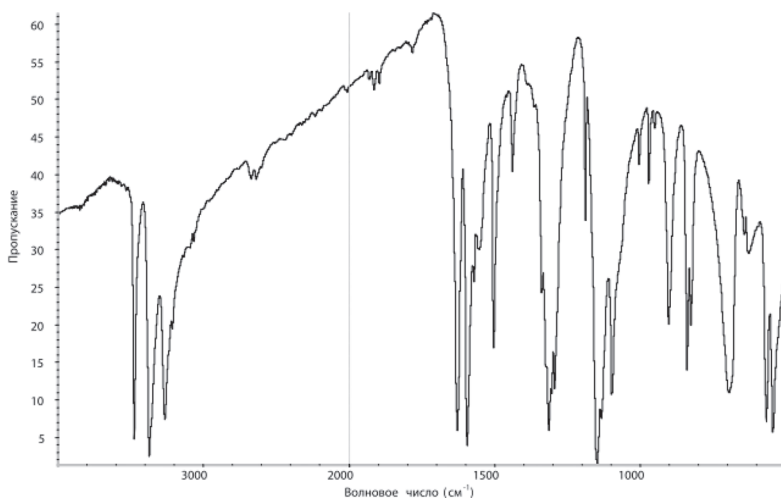


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфаниламида в дисках с калия бромидом Р.

**Д.** 5 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Полученный раствор без дальнейшего подкисления дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1).

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** К 2,5 г испытуемого образца прибавляют 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р, нагревают при температуре 70 °С в течение около 5 мин., охлаждают в ледяной воде в течение около 15 мин. и фильтруют.

**Кислотность.** К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего Р1. При прибавлении не более 0,2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида окрашивание раствора должно измениться.

**Сопутствующие примеси.** Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор (а). 20 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Испытуемый раствор (b). 0,10 г испытуемого образца растворяют в 0,5 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят метанолом Р до объема 5 мл (при необходимости нагревают до полного растворения).

Раствор сравнения (a). 20 мг ФСО сульфаниламида растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 1,25 мл испытуемого раствора (a) доводят смесью из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р до объема 50 мл.

Раствор сравнения (c). 20 мг испытуемого образца и 20 мг ФСО сульфамеразина растворяют в 3 мл смеси из 2 объемов раствора аммиака концентрированного Р и 48 объемов метанола Р и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей.

Пластика: ТСХ пластика со слоем силикагеля  $F_{254}P$ .

Подвижная фаза: раствор аммиака разведенный Р1 — вода Р — нитрометан Р — диоксан Р (3:5:40:50, об/об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 2/3 высоты пластинки.

Высушивание: при температуре от 100 °С до 105 °С.

Проявление: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– на хроматограмме обнаруживаются два полностью разделенных пятна.

Предельное содержание примесей:

– любая примесь (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора (b) любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (b).

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Потеря в массе при высушивании** (2.2.32). Не более 0,5%. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** (2.4.14, метод А). Не более 0,1%. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

**# Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**# Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфаниламид в условиях испытания обладает антимикробным действием. Для устранения антимикробного действия используют инактиватор — кислоту 4-аминобензойную Р, которую вносят в фосфатный буферный раствор и среды № 8 и № 11 из расчета 0,05 г на 1 л среды.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят определение аминного азота в первичной ароматической аминогруппе (2.5.8), используя 0,140 г испытуемого образца. Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг  $C_6H_8N_2O_2S$ .

## ХРАНЕНИЕ

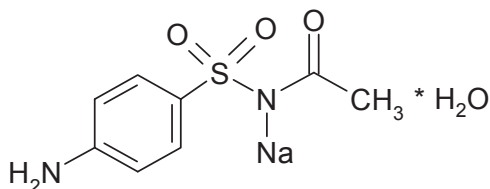
В защищенном от света месте.



## СУЛЬФАЦЕТАМИД НАТРИЯ (# СУЛЬФАЦИЛ НАТРИЯ)

*Sulfacetamidum natricum (# Sulfacylum-natrium)*

*SULFACETAMIDE SODIUM*



**$C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$  М.м. 254,2**

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфацетамид натрия содержит не менее 99,0% и не более 101,0% натрия ацетил[(4-аминофенил)сульфонил]азанида в пересчете на безводное вещество.

### ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или желтовато-белый кристаллический порошок.

Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле.

### ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Первая идентификация: В, Е.

Вторая идентификация: А, С, D, Е.

**А.** Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого образца растворяют в фосфатном буферном растворе рН 7,0 Р и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл доводят фосфатным буферным раствором рН 7,0 Р до объема 100,0 мл.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 255 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 660 до 720 (безводное вещество).

**В.** Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО сульфацетамида натрия # или спектр, представленный на рисунке 1.

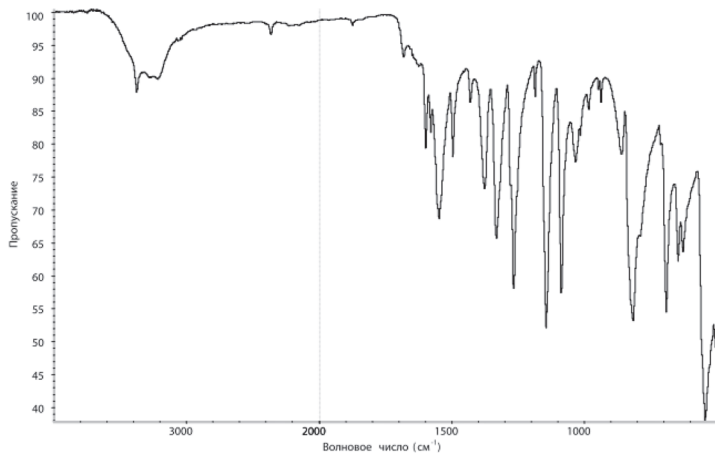


Рисунок 1. Инфракрасный спектр пропускания ФСО сульфацетамида натрия.

**С.** Температура плавления (2.2.14): от 181 °С до 185 °С. 1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 6 мл кислоты уксусной, разведенной Р, и фильтруют. Осадок промывают небольшим количеством воды Р и высушивают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 4 ч.

**Д.** 1 мг осадка, полученного в идентификации С, растворяют при нагревании в 1 мл воды Р. Полученный раствор дает реакцию на первичные ароматические амины (2.3.1) с образованием оранжево-красного осадка.

**Е.** Раствор S, приготовленный как указано в разделе «Испытания», дает реакции (а) и (b) на натрий (2.3.1)

## ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем.

**Прозрачность** (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность** (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона GY(Ж)4.

**pH (2.2.3).** От 8,0 до 9,5. Измеряют pH раствора S.

**Сопутствующие примеси.** Жидкостная хроматография (2.2.29).

Растворы готовят непосредственно перед использованием, испытание проводят с защитой от света.

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 5 мг ФСО сульфациламида натрия и 5 мг сульфаниламида Р (примесь А) растворяют в 1,0 мл подвижной фазы.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным, для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: кислота уксусная ледяная Р — метанол Р — вода для хроматографии Р (1:10:89, об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин.;

- спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм;

- объем вводимой пробы: 10 мкл;

- время хроматографирования: 7-кратное время удерживания сульфациламида.

Относительное удерживание (по отношению к сульфациламиду; время удерживания — около 5 мин): примесь А — около 0,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 5,0 между пиками примеси А и сульфациламида.

Предельное содержание примеси (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси А — 0,5):

- примесь А (не более 0,2%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10%): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси А, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b);

– сумма примесей (не более 0,5%): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b).

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (b) (0,05%).

**Сульфаты** (2.4.13). Не более 0,02% (200 ppm). 2,5 г испытуемого образца растворяют в воде дистиллированной Р и доводят до объема 25 мл этим же растворителем. Прибавляют 25 мл кислоты уксусной, разведенной Р, встряхивают в течение 30 мин. и фильтруют.

15 мл фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты.

**Тяжелые металлы** (2.4.8, метод А). Не более 0,002% (20 ppm). 12 мл фильтрата, полученного в испытании «Сульфаты», должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р.

**Вода** (2.5.12). Не менее 6,0% и не более 8,0%. Определение проводят из 0,200 г испытуемого образца.

**Остаточные количества органических растворителей** (2.4.24). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.4).

**Микробиологическая чистота** (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4). Сульфациламид натрия в условиях испытания обладает антимикробным действием. Посев на питательные среды проводят методом мембранной фильтрации.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в смеси из 50 мл воды Р и 20 мл кислоты хлористоводородной, разведенной Р. Полученный раствор охлаждают в ледяной бане и проводят определение аминного азота в первичной ароматической аминогруппе (2.5.8).

Конечную точку титрования определяют электрометрическим методом.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 23,62 мг  $C_8H_9N_2NaO_3S$ .

## ХРАНИЕНИЕ

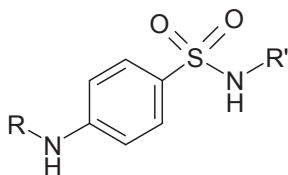
В защищенном от света месте.

## ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А.

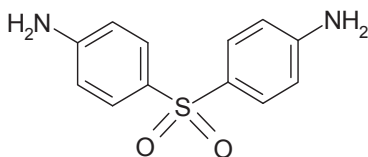
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей Субстанции для фармацевтического использования. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования): В, С, D.

А. Сульфаниламид.



В.  $R = CO-CH_3$ ,  $R' = H$ : N-(4-Сульфамойлфенил)ацетамид.

С.  $R = R' = CO-CH_3$ : N-[[4-(Ацетиламино)-фенил]сульфонил]ацетамид.



D. 4,4'-Сульфонилдианилин (дапсон).

**Ответы на тестовые задания**  
(Приложение 1)

№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ
1	В	11	В	21	Г
2	В	12	Б	22	Г
3	Б	13	Б	23	В
4	В	14	А	24	В
5	Г	15	Г	25	Б
6	А	16	В	26	Б
7	Б	17	В	27	Г
8	А	18	Г	28	В
9	В	19	Б	29	А — 2, Б — 3, В — 4, Г — 1
10	Б	20	В	30	В

## Ответы на билеты входного контроля

(Приложение 2)

### Билет 1

1. В годы Великой Отечественной войны многие тысячи раненых обязаны своим спасением сульфаниламидным препаратам, обладающим противомикробными свойствами. Ученый, работавший в области органической химии, Исаак Яковлевич Постовский в конце 1930-х гг. синтезировал большую серию сульфаниламидных препаратов. В первые годы войны И. Я. Постовский с группой сотрудников в рекордно короткие сроки организовал производство сульфаниламидных препаратов на Свердловском химическом заводе, который оказался единственным в стране заводом, выпускавшим столь необходимые на фронте и в тылу лекарственные средства. В это же время для лечения длительно незаживающих ран Постовским была предложена комбинация сульфамидных препаратов с бентонитовой глиной — средством, используемым и сегодня в медицине, так называемой «пастой Постовского».

В нашей стране создание отечественных сульфаниламидных препаратов относится к 1935–1936 гг. В эти годы появились первые работы в области синтеза и изучения терапевтических свойств сульфаниламидов, выполненные ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе под руководством известного химика-органика О.Ю. Магидсона. Первым сульфаниламидным препаратом, созданным советскими химиками (О.Ю. Магидсоном и М.В. Рубцовым), был красный стрептоцид, близкий по химической структуре к зарубежному протонзилу.

2. Решение:

$$C_x = \frac{C_{\text{ст}} \times A_x}{A_{\text{ст}}},$$

$$C_{\text{ст}} = \frac{0,05 \times 2}{100 \times 100} = 0,00001 \text{ (г/мл)},$$

$$g = \frac{C_{\text{ст}} \times A_x \times W_1 \times W_2 \times P}{A_{\text{ст}} \times V \times a} = \frac{0,00001 \times 0,463 \times 100 \times 100 \times 0,582}{0,429 \times 2 \times 0,06012} = 0,5223 \text{ (г)} -$$

соответствует требованиям НД.

## Билет 2

1. Механизм противомикробного действия сульфаниламидов объясняется теорией конкурентной борьбы, которая базируется на открытии английским ученым Вудсом (1940 г.) антагонистического действия ряда продуктов, которые содержат пара-аминобензойную кислоту (ПАБК). ПАБК близка по структуре с сульфаниламидами, с другой стороны, является фактором роста микроорганизмов: ПАБК включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы. Благодаря химическому сходству с пара-аминобензойной кислотой сульфаниламиды препятствуют ее включению в дигидрофолиевую кислоту.

Кроме того, они конкурентно угнетают дигидроптероатсинтетазу. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате угнетается синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляются (бактериостатический эффект).

2. Сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключением является салазопиридазин — оранжевого цвета.

Сульфаниламиды мало растворимы или практически не растворимы в воде и в таких органических растворителях, как этанол, эфир, хлороформ. Сульфаниламид умеренно растворим в этаноле, а салазодин легко растворим в диметилформамиде. В ацетоне некоторые из них растворимы (сульфаниламид).

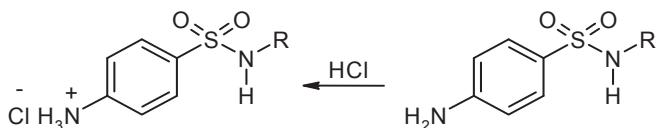
Натриевые соли сульфаниламидов (сульфацетамид натрия) легко растворимы в воде и метаноле (при комнатной температуре) и практически не растворимы или мало растворимы в других органических растворителях (этаноле, эфире, хлороформе, ацетоне).

Большинство сульфаниламидных препаратов обладает амфотерными свойствами: но гораздо сильнее выражены кислотные свойства благодаря наличию сульфаниламидной группы ( $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ), содержащей подвижный атом водорода.

Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидов. Они

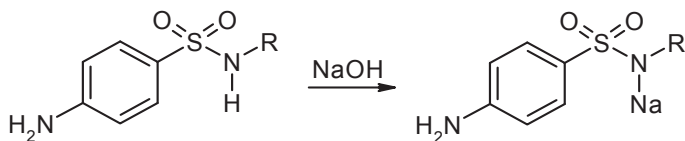


проявляют основные свойства благодаря наличию ароматической аминогруппы ( $\text{NH}_2\text{-Ar}$ ). Поэтому сульфаниламиды, как правило, могут растворяться в кислотах с образованием солей (сильно гидролизированных в растворах):



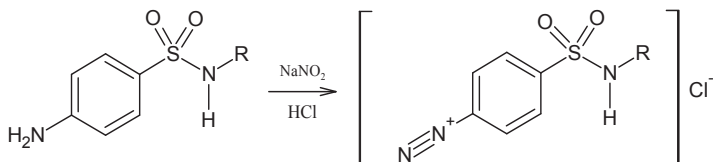
В разведенных кислотах при комнатной температуре не растворимы фталилсульфатиазол и салазодин, в молекулах которых атом водорода первичной аминогруппы замещен ароматическим радикалом.

Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены гораздо сильнее, чем основные. Они обусловлены наличием в молекуле группы ( $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ ), содержащей подвижный атом водорода. Вследствие этого сульфаниламиды образуют с щелочами соли:



### Билет 3

1. Метод нитритометрии рекомендован НД для количественного определения сульфаниламидов, в молекулах которых содержится свободная ароматическая аминогруппа: стрептоцида, сульфацил-натрия, сульгина, уросульфана, норсульфазола, сульфадимезина, сульфадиметоксина, сульфapiридазина и др. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



Э = М.м.

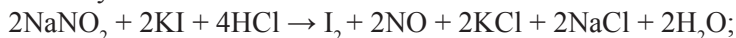
В качестве титранта используют 0,1 М раствор нитрита натрия. Титруют в присутствии бромидка калия при температуре не выше 18–20 °С, а в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–10 °С. Бромидка калия катализирует процесс диазотирования, а охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потерь азотистой кислоты и предотвратить разложение соли диазония.

Точку эквивалентности можно установить одним из трех способов:

1) с помощью внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим);

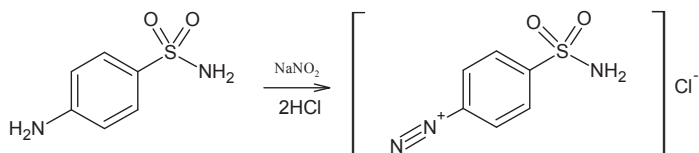
2) с помощью внешних индикаторов (йодкрахмальная бумага).

Избыточная капля титранта  $\text{NaNO}_2$  реагирует с КИ йодкрахмальной бумаги в среде  $\text{HCl}$  с образованием йода  $\text{I}_2$ , и потому йодкрахмальная бумага синеет:



3) потенциометрически.

## 2. Решение:



$\mathcal{E} = \text{М.м.}$

Индикатор — тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. Титруют до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

$$\mathcal{E}_{\text{стрептоцида}} = \text{М.м.}_{\text{стрептоцида}} = 172,21 \text{ г/моль-экв},$$

$$T = 0,01722 \text{ г/мл},$$

$$g = \frac{V \times K \times T \times P}{a} = \frac{13,9 \times 1,02 \times 0,01722 \times 0,535}{0,2584} = 0,5055 \text{ (г)}.$$

## Билет 4

1. Общая структурная формула всех сульфаниламидных препаратов:

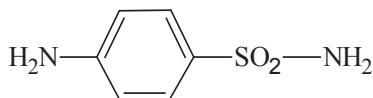


Сульфаниламидные препараты, содержащие алифатический радикал (R) у сульфаниламидной группы:

А. Стрептоцид (МНН\*: сульфаниламид\*).

Латинское название: Streptocidum (Sulfanilamidum\*).

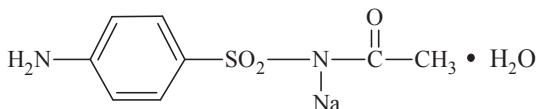
Химическое название: пара(*n*)-аминобензолсульфамид.



Б. Сульфацил растворимый (сульфацил-натрий\*).

Латинское название: Sulfacylum solubile (Sulfacylum-natrium\*).

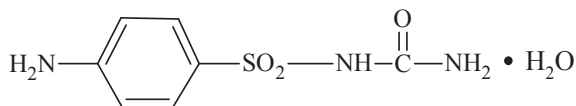
Химическое название: *n*-аминобензолсульфонилacetамид-натрий моногидрат.



В. Уросульфан (сульфакарбамид\*).

Латинское название: Urosulfanum (Sulfacarbamidum\*).

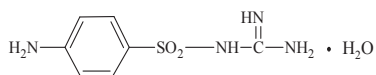
Химическое название: *n*-аминобензолсульфонилмочевина моногидрат.



Г. Сульгин (сульфагуанидин\*).

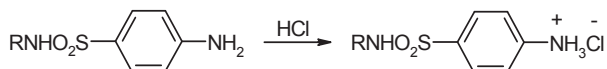
Латинское название: Sulginum (Sulfaguanidinum\*).

Химическое название: *n*-аминобензолсульфонилгуанидина моногидрат.

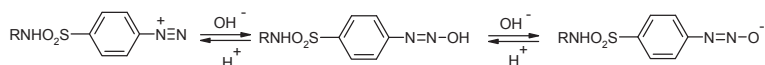


## 2. Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

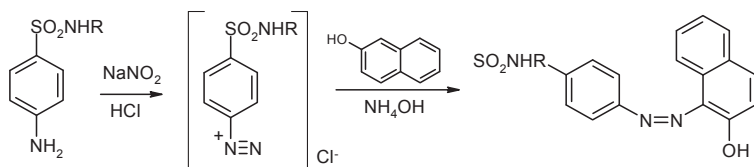
При действии на сульфамид нитритом натрия в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с различными фенолами в щелочной среде образует азокраситель. Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильно кислой среде (pH = 1–3) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию:



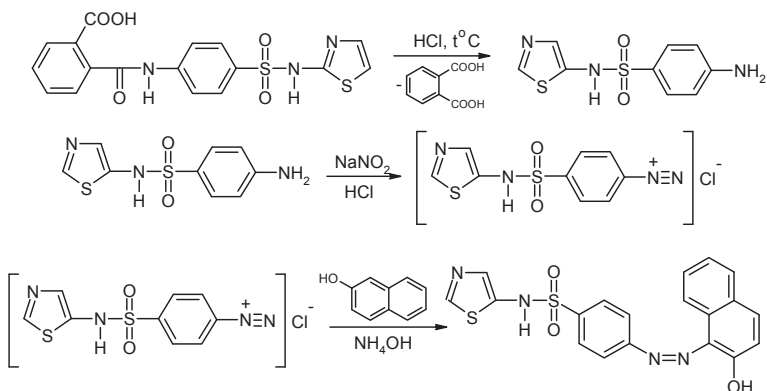
В щелочной среде (pH = 10) преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования *диазонат-иона*:



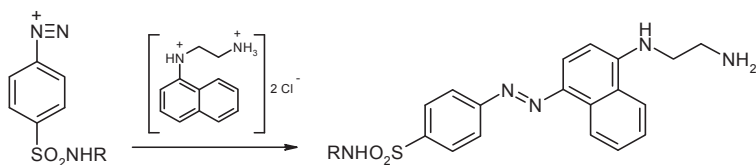
Оптимальное условие азосочетания: pH = 9. На первой стадии идет диазотирование в среде соляной кислоты, а затем реакция азосочетания с фенолами в слабощелочной среде:



Сульфаниламиды с замещенной аминогруппой дают эту реакцию после предварительного гидролиза, который проводят нагреванием с разведенной соляной кислотой.



В качестве азосоставляющего может выступать амин, который в оптимальной области pH = 5–7 образует с солью диазония азокраситель основного характера. Наиболее широкое применение в качестве реагента нашел дихлорид N-(1-нафтил)-этилендиамин: реагент Братонна-Маршалла. Замещение может идти как в положение 2, так и в положение 4:



## Билет 5

1. Общая структурная формула всех сульфаниламидных препаратов:

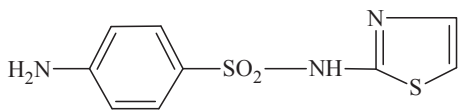


Сульфаниламидные препараты, содержащие гетероциклический радикал (R) у сульфаниламидной группы:

А. Норсульфазол (МНН\*: сульфатиазол\*).

Латинское название: Norsulfazolum (Sulfathiazolum\*).

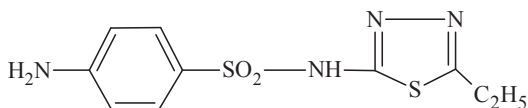
Химическое название: 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-тиазол.



Б. Этазол (сульфаэтидол\*).

Латинское название: Aethazolum (Sulfaethidolum\*).

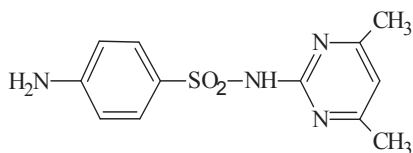
Химическое название: 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол.



В. Сульфадимезин (сульфадимидин\*).

Латинское название: Sulfadimezinum (Sulfadimidinum\*).

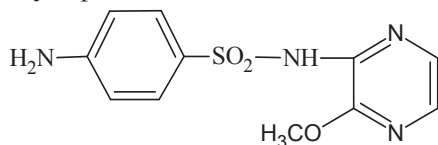
Химическое название: 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпириимидин.



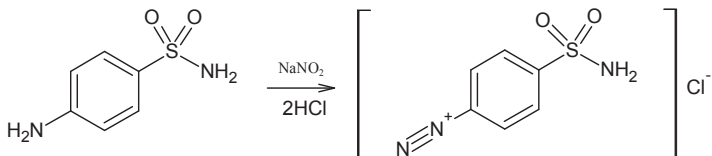
Г. Сульфален (сульфален\*).

Латинское название: Sulfalenum (Sulfalenum\*).

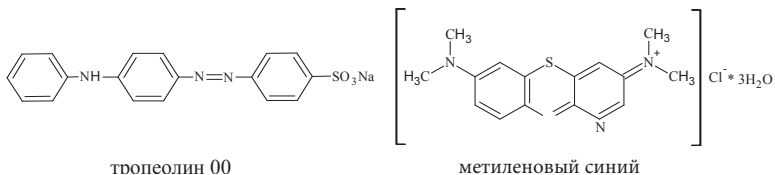
Химическое название: 4-Амино-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензосульфонамид.



**2. Решение:**


$$\mathfrak{E} = \mathbf{M.m.}$$

Индикатор — тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.



Титруют до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

$$Э_{\text{стрептоцида}} = M.M._{\text{стрептоцида}} = 172,21 \text{ г/моль-экв},$$

$$T = \frac{N \times \Theta}{1000} = \frac{0,1 \times 172,21}{1000} = 0,01722 \text{ (г/мл)},$$

$$\mathbf{a} = \mathbf{T} \times \mathbf{V} \times \mathbf{K} = 0,01722 \times 10 \times 0,99 = 0,17047 \approx 0,1705 \text{ (r)}.$$

## Билет 6

1. Общая структурная формула всех сульфаниламидных препаратов:

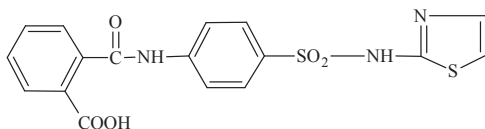


Сульфаниламидные препараты, содержащие гетероциклический радикал (R) у сульфаниламидной группы и ароматический радикал (R<sub>1</sub>) у первичной ароматической аминогруппы:

А. Фталазол (МНН\*: фталилсульфатиазол\*).

Латинское название: Phthalazolum (Phthalylsulfathiazolum\*).

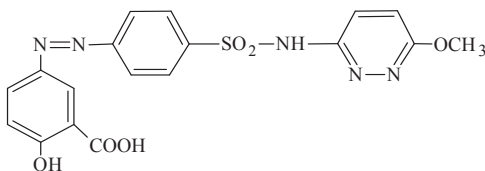
Химическое название: 2-[*n*-(*o*-карбоксибензамидо)-бензолсуль-  
фамидо]-тиазол.



Б. Салазопиридазин (месалазин\*).

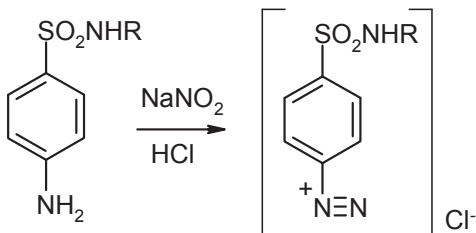
Латинское название: Salazopyridazinum (Mesalazinum\*).

Химическое название: 5-(*n*-[N-(3-метоксипиридазинил-6)-сульфамидо]-фенилазо)-салициловая кислота.

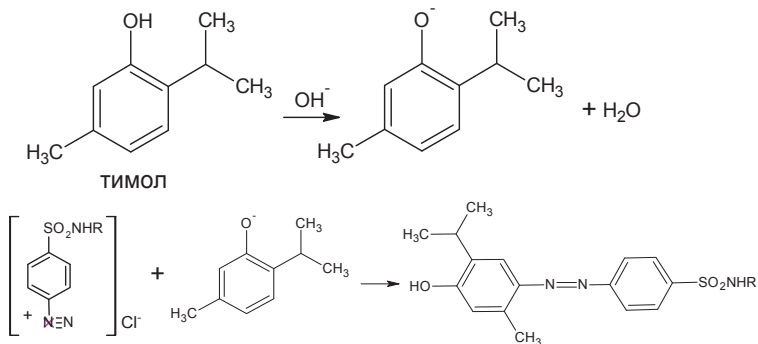


2. Методика фотометрического определения, основанная на получении азокрасителя.

Около 0,1 г препарата (точная масса) растворяют в воде или 10-процентном растворе хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 500 мл и доводят объем водой до метки (раствор А). 1 мл раствора переносят в мерную колбу объемом 100 мл, смешивают с 2,5 мл 10-процентной хлористоводородной кислоты и после охлаждения до 0°C прибавляют 5 мл 0,5-процентного раствора натрия нитрита. Через 5 минут добавляют 1 г мочевины и оставляют на 10–15 минут. Затем прибавляют 1 мл 0,5-процентного раствора тимола в 10-процентном растворе едкого натра. Через 10 минут доводят объем водой до метки.







Оптическую плотность измеряют на фотоэлектроколориметре в кюветах с толщиной слоя 10 мм, при длине волны 470 нм (свето-фильтр № 5). Раствор сравнения — вода.

Одновременно измеряют оптическую плотность стандартного раствора.

Содержание препарата рассчитывается по формуле:

$$X = \frac{D_{\text{иссл.}} \cdot 0,0002 \cdot 100 \cdot 500}{D_{\text{ст.}} \cdot m \cdot V_{\text{иссл. в-ва}}},$$

где  $D_{\text{иссл.}}$  — оптическая плотность исследуемого раствора препарата;

$D_{\text{ст.}}$  — оптическая плотность стандартного раствора;

0,0002 — содержание препарата в 1 мл стандартного раствора, г;

$a$  — точная масса препарата, г;

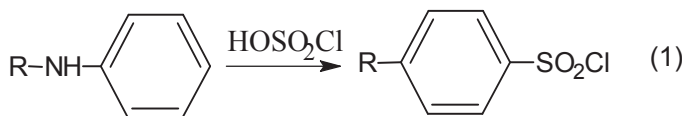
500 — объем мерной колбы, мл;

$V_{\text{иссл. в-ва}}$  — количество мл исследуемого вещества, взятого для анализа из мерной колбы.

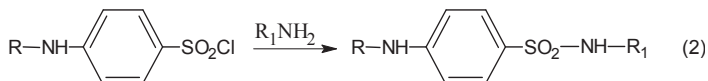
**Приготовление стандартного раствора:** 0,1000 г препарата (точная масса) растворяют в воде или в 10-процентной хлористоводородной кислоте в мерной колбе на 500 мл и доводят водой до метки. Далее поступают так, как описано выше.

## Билет 7

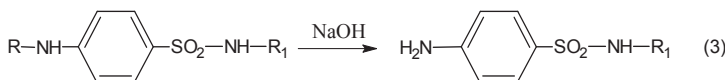
1. Общий принцип синтеза сульфаниламидных препаратов основан на взаимодействии ароматических углеводородов с хлорангидридом серной кислоты (стадия сульфохлорирования):



Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминопроизводным:



На последней стадии синтеза проводят гидролиз ацилированного амина, получая первичный амин:



2. Количественное содержание сульфаниламидных препаратов в% (C) можно определить методом УФ-спектрофотометрии по формуле:

$$C = \frac{D * 100 * n}{E_{1\text{cm}}^{1\%} * l * a},$$

где D — оптическая плотность исследуемого вещества;

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  — удельный показатель поглощения;

l — толщина слоя;

a — точная масса, г;

n — разведение.

Для определения удельного показателя поглощения из стандарта или препарата фармакопейной чистоты готовят серию растворов, определяют их оптическую плотность при длине волны, соответствующей максимальному поглощению, и ведут расчет по формуле:

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{D}{C * l}$$

Таким методом можно определить, например, сульфапиридазин.

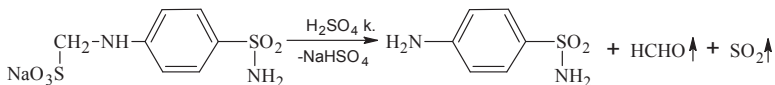
Для удельного показателя поглощения готовят серию водных растворов с содержанием в 1 мл 1, 4, 6, 8, 10 мкг сульфапиридазина, перекристаллизованного из метилового спирта, и определяют их оптическую плотность при длине волны 262 нм.

Методика: 0,01 г (точная навеска) сульфапиридазина, перекристаллизованного из метилового спирта, растворяют в воде при нагревании (до 50–60°C) и переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и по охлаждению доводят водой до метки (раствор А). Из раствора А готовят серию водных растворов сульфапиридазина с концентрацией 2, 4, 6, 8, 10 мкг в 1 мл. Оптическую плотность растворов измеряют при длине волны 262 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см. Раствором сравнения служит дистиллированная вода. Удельный показатель поглощения сульфапиридазина в воде при длине волны 262 нм равен 650.

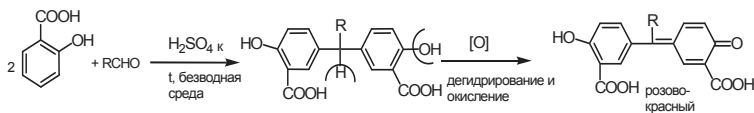
### Билет 8

1. Стрептоцид растворимый можно отличить от стрептоцида с помощью:

а) реакции образования ауринового красителя после гидролиза с  $\text{к. H}_2\text{SO}_4$ :

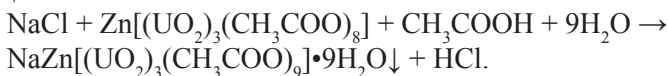


После прибавления салициловой кислоты и концентрированной серной кислоты наблюдается розовое окрашивание:



б) характерных реакций на  $\text{Na}^+$  (в отличие от стрептоцида):

- окрашивание пламени горелки в желтый цвет
- образование желтого кристаллического осадка с цинкуранилацетатом:



## 2. Решение:

При нитритометрическом определении стрептоцида

$$\mathcal{E}_{\text{стрептоцида}} = M_{\text{стрептоцида}} = 172,21 \text{ г/моль-экв},$$

$$T = \frac{N \times \mathcal{E}}{1000} = \frac{0,1 \times 172,21}{1000} = 0,01722 \text{ (г/мл)},$$

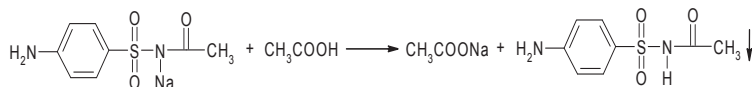
$$g = \frac{V \times K \times T \times 100}{a} = \frac{15 \times 1,02 \times 0,01722 \times 100}{0,2400} = 109,78\%.$$

## Билет 9

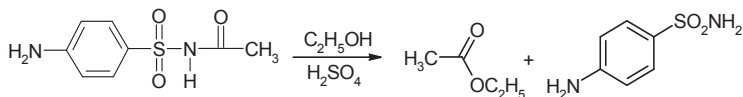
1. Специфические (частные) качественные реакции на сульфаниламидные препараты:

➤ Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов выполняют реакцию на ион натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет).

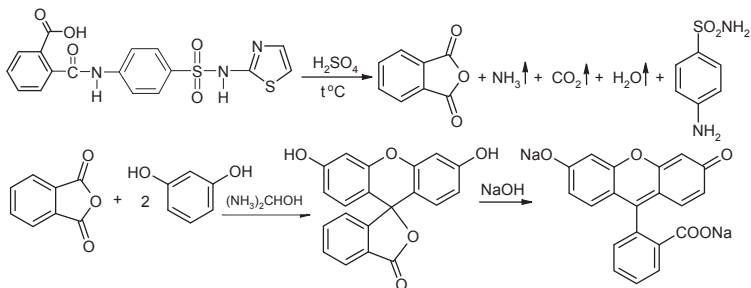
➤ Сульфацил натрия при кислом гидролизе образует белый осадок сульфацила, который после высушивания должен иметь  $t_{\text{пл.}} = 183^\circ\text{C}$ :



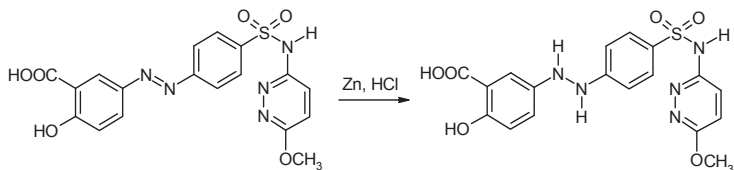
При растворении осадка сульфацила в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный (приятный фруктовый) запах:



➤ Фталазол при сплавлении с резорцином и каплей серной кислоты приобретает красно-желтый цвет. После охлаждения и добавления 2 мл NaOH отбирают 1 каплю полученного раствора смеси и прибавляют к 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Появляется желтая окраска с интенсивной зеленой флуоресценцией.

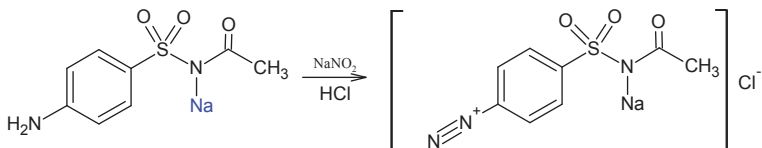


➤ Наличие азогруппы в молекуле салазодина подтверждают реакцией гидрирования. Для этого к раствору салазодина прибавляют цинковую пыль и концентрированную соляную кислоту. Окраска раствора постепенно обесцвечивается.



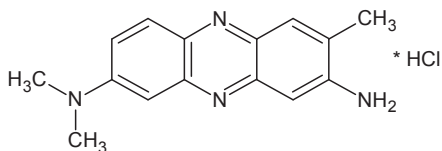
## 2. Решение:

При нитритометрическом определении сульфацил-натрия



$\Xi = \text{М.м.}$

Индикатор — нейтральный красный. Титрование ведут до перехода окраски от малиновой к синей.



$$\Xi_{\text{сульфацил-натрия}} = \text{М.м.}_{\text{сульфацил-натрия}} = 254,24 \text{ г/моль-экв,}$$

$$T = \frac{N \times \vartheta}{1000} = \frac{0,1 \times 254,24}{1000} = 0,02542 \text{ (г/мл)},$$

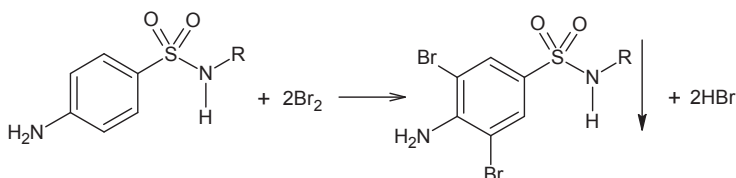
$$V = \frac{a}{T \times K} = \frac{0,1564}{0,02542 \times 0,98} = 6,28 \approx 6,3 \text{ (мл)}.$$

### Билет 10

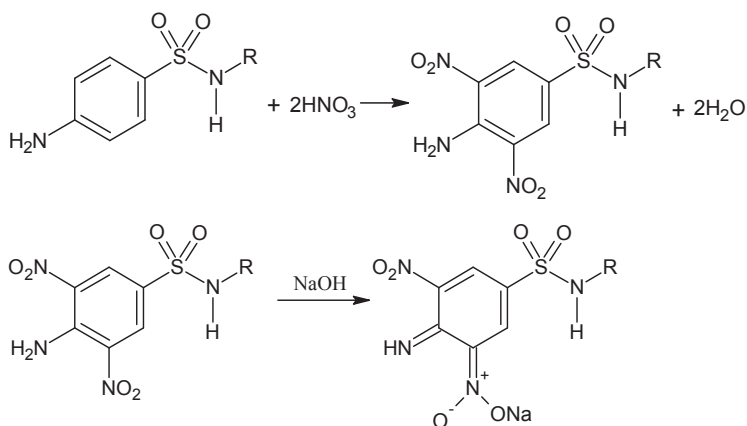
1. Общие химические реакции на подлинность сульфаниламидных препаратов:

А. Реакции на ароматическое ядро:

➤ Реакции галогенирования (в результате бромирования образуются осадки белого цвета)



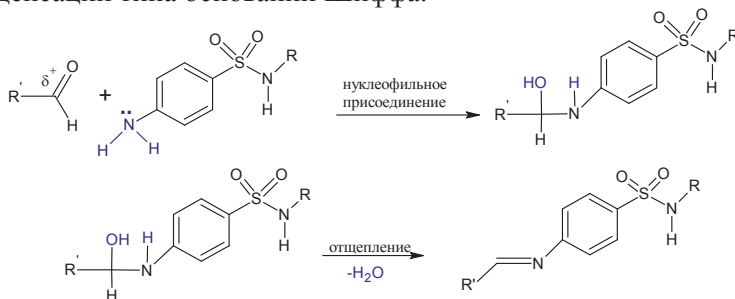
➤ Реакции нитрования (в результате образуется динитропроизводное, окрашенное в желтый цвет. При последующем добавлении раствора щелочи интенсивность окраски увеличивается, что происходит вследствие образования ацисоли):



В. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу:

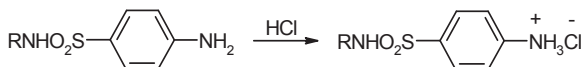
### В.1. Реакции конденсации:

➤ В кислой среде сульфаниламиды, как и другие ароматические амины, со многими альдегидами дают окрашенные продукты конденсации типа оснований Шиффа.

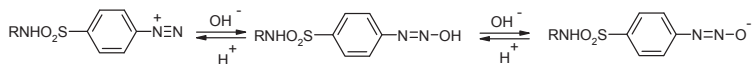


### В.2. Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

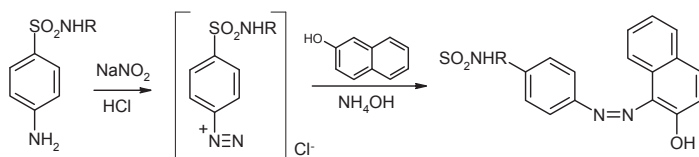
При действии на сульфамид нитритом натрия в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с различными фенолами в щелочной среде образует азокраситель. Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильно кислой среде ( $pH=1-3$ ) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию:



В щелочной среде ( $pH = 10$ ) преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования *диазонат-иона*:

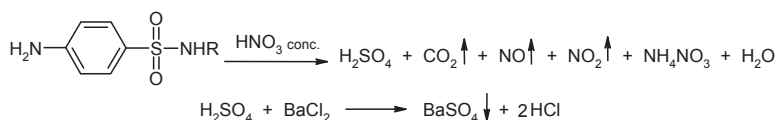


Оптимальное условие азосочетания:  $pH = 9$ . На первой стадии идет диазотирование в среде соляной кислоты, а затем реакция азосочетания с фенолами в слабощелочной среде:



### С. Реакции на серу сульфаниламидной группы

Серу сульфамидной группы, содержащуюся во всех сульфаниламидных препаратах, можно обнаружить, после окисления органической части молекулы концентрированной азотной кислотой или сплавления с 10-кратным количеством нитрата калия до сульфат-иона, который затем находят с помощью раствора хлорида бария:

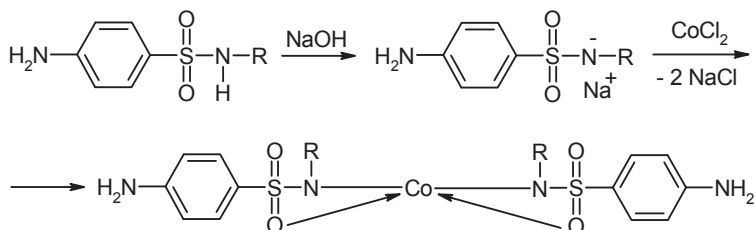


Если сульфаниламидные препараты содержат серу в гетероциклическом ядре (норсульфазол, фталазол, этазол), то ее можно открыть нагреванием соответствующего лекарственного вещества с 10-процентным раствором гидроксида натрия. Образовавшийся сульфид натрия затем обнаруживают: реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание); с помощью ацетата свинца (черное окрашивание); по выделению сероводорода после добавления кислоты.

#### Д. Реакции на имидную группу

*Д.1. Реакция с растворами солей тяжелых металлов (с хлоридом кобальта, сульфатом меди, с солями серебра):*

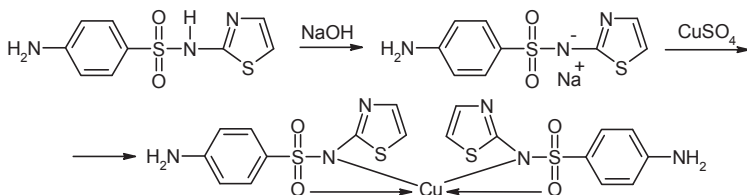
➤ Реакция с раствором хлорида кобальта при испытании на подлинность сульфадиметоксина. Образуется ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок. Сульфаниламид в этих условиях образует голубоватый с синеватым оттенком осадок, а сульфален приобретает голубое окрашивание.



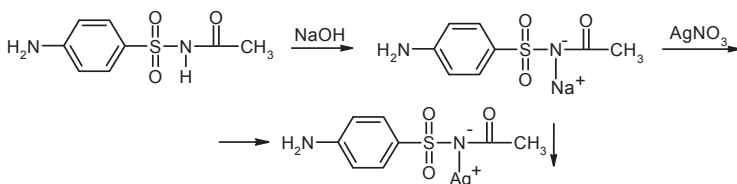


Реакция с сульфатом меди (II), как и с хлоридом кобальта (II), может быть использована для отличия сульфаниламидов друга от друга.

➤ Например, норсульфазол с раствором сульфата меди (II) образует грязно-фиолетовый осадок, переходящий в темно-лиловый, а стрептоцид — зеленоватый с голубым оттенком осадок.

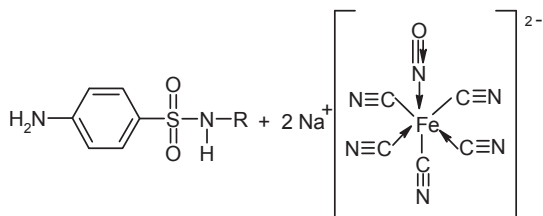


➤ С солями серебра вещества данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно.



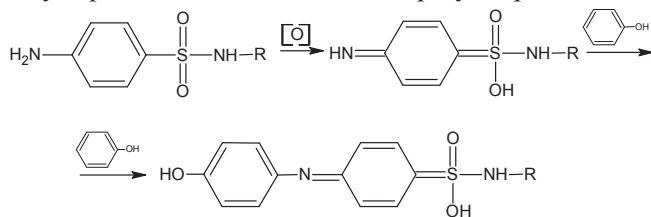
### Е. Реакция с нитропруссидом натрия

Растворы сульфаниламидов в присутствии едких щелочей при добавлении 1-процентного раствора нитропруссид натрия ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ ) и последующем подкислении минеральной кислотой образуют окрашенные в красный или красно-коричневый цвет раствор или осадок. Если заменить минеральную кислоту ледяной уксусной, то сульфадиметоксин образует раствор телесного цвета, а сульфален — темно-бежевый.



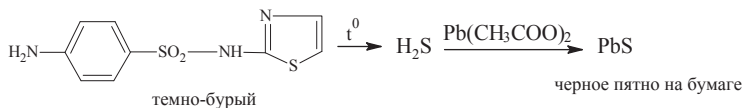
## Ф. Реакции окисления

Сульфаниламиды, как и другие ароматические амины, довольно легко окисляются. Установлено, что при этом образуются окрашенные соединения хиноидной структуры типа индофенолов. Это используется для идентификации сульфаниламидов. После их извлечения кипящей водой добавляют 3-процентный раствор пероксида водорода и 5-процентный раствор хлорида железа (III). Сульфаниламид в этих условиях приобретает коричнево-красное окрашивание, а затем выпадает осадок желто-бурого цвета. Другие сульфаниламиды также образуют окрашенные растворы и осадки. Если использовать в качестве окислителя хлорамин, то в щелочной среде при сочетании с фенолом образуются индофеноловые красители. Сульфаниламид, в частности, образует краситель синего цвета.



## Г. Пиролиз (термическое разложение)

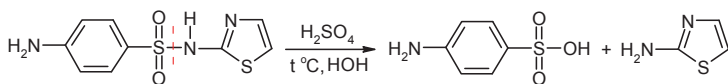
Если в молекуле препарата имеется сера в гетероциклическом ядре (норсульфазол, фтазол, этазол), при пиролитическом расщеплении выделяется сероводород, который можно определить по запаху или по почернению фильтровальной бумаги, смоченной ацетатом свинца.



При пиролизе сульфаниламидов, не содержащих серу в ядре (сульфадимезин, сульфацил), образуется диоксид серы  $\text{SO}_2$ . При пиролизе сульфаниамида (стрептоцида) образуется плав фиолетового цвета и появляется запах аммиака и анилина.

## Н. Гидролиз сульфаниламидов

При этом гидролитическое расщепление легче происходит в кислой среде; щелочной гидролиз затруднен вследствие образования аниона, препятствующего атаке гидроксид-иона. При гидролизе образуются продукты расщепления по сульфамидной группе. Так, при гидролизе норсульфазола образуется сульфаниловая кислота и 2-аминотиазол с температурой плавления  $t_{\text{пл.}} = 87-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

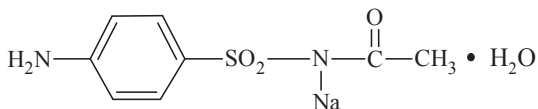


## 2. Решение:

$$g_{\text{стрептоцида}} = \frac{V \times K \times T \times P}{a} = \frac{10 \times 1,01 \times 0,01722 \times 0,5015}{0,2565} = 0,34 \text{ (г)}.$$

## Билет 11

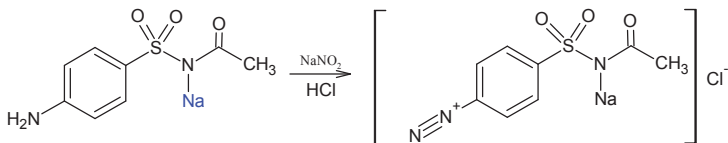
### 1. Сульфацил растворимый (Сульфацил-натрий\*)



*n*-аминобензолсульфонилацетамид-натрий моногидрат.

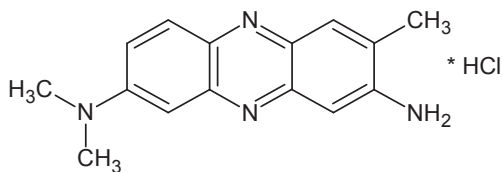
Методы количественного определения:

А. Нитритометрия. Этот метод рекомендован НД для количественного определения сульфаниламидов, являющихся первичными ароматическими аминами. В качестве титранта используют нитрит натрия (0,1 М раствор). Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



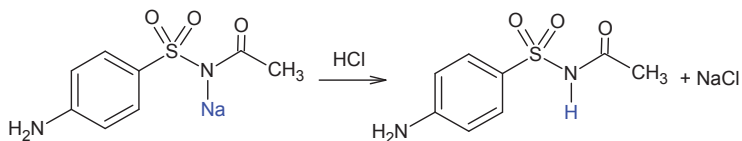
$\Theta = \text{М.м.}$

Индикатор — нейтральный красный. Титрование ведут до перехода окраски от малиновой к синей.



### В. Нейтрализация (ацидиметрия).

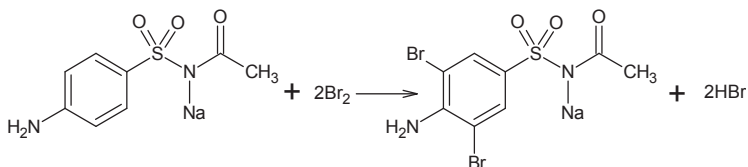
Титрование проводят стандартным раствором соляной кислоты в среде органических растворителей (смесь спирта и ацетона) и индикатора метилового оранжевого (до розового окрашивания):



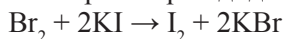
$\mathfrak{Z} = \text{М.м.}$

С. Куприметрия. В основе метода лежит реакция взаимодействия сульфаниламидов с ионом меди (II). В качестве титранта используют 0,01–0,1 М раствор сульфата меди (II). Титруют в фосфатной или боратной буферной системе с визуальной фиксацией эквивалентной точки.

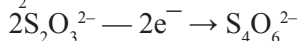
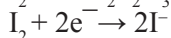
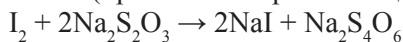
Д. Броматометрия. Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии бромида калия (реакция на бенzenовое кольцо) с образованием дибромпроизводного:



Конечную точку устанавливают при прямом титровании по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, а при обратном титровании йодометрически: к избытку брома прибавляют раствор иодида калия:



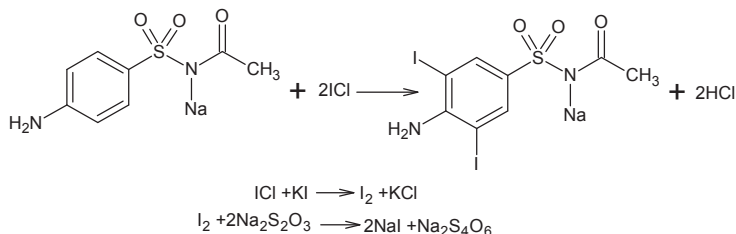
Выделившийся йод титруют стандартным раствором натрий тиосульфата в присутствии крахмала до исчезновения синего окрашивания (прибавляют крахмал под конец титрования):



$$\Theta = M.M./4$$

Е. Йодхлорометрия (обратное титрование).

Как и броматометрия, метод основан на реакции галогенирования. Йодирование осуществляют с помощью добавления к определенному объему исследуемого раствора сульфаниламида избытка титрованного раствора йодомонохлорида, который реагирует с субстанцией согласно уравнению (йодирование бензенового цикла идет в свободных орто-положениях от  $NH_2$ -группы):



$$\Theta = M.M./4$$

Избыток йодомонохлорида реагирует с йодидом калия с образованием йода, который титруют стандартным раствором натрий тиосульфата (индикатор — крахмал).

Г. Окисление и определение по сульфат-иону. Для количественного определения используют реакцию минерализации сульфаниламидов при осторожном нагревании с не содержащим примеси сульфатов 30-процентным раствором пероксида водорода в присутствии следов хлорида железа (III). В результате получается светлая, совершенно прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниламиду количество сульфат-ионов. Последние определяют либо гравиметрическим, либо титриметрическим методом, используя и в том, и в другом случае раствор хлорида бария.

## 2. Решение:

При нитритометрическом определении сульфадимезина

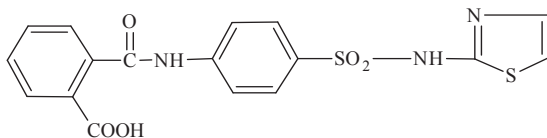
$$\mathcal{E}_{\text{сульфадимезина}} = M_{\text{сульфадимезина}} = 278,3 \text{ г/моль-экв},$$

$$T = \frac{N \times \mathcal{E}}{1000} = \frac{0,1 \times 278,3}{1000} = 0,02783 \text{ (г/мл)},$$

$$a = T \times V \times K = 0,02783 \times 12 \times 0,99 = 0,3306 \text{ (г)}.$$

## Билет 12

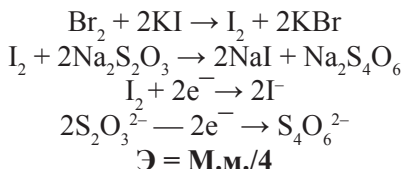
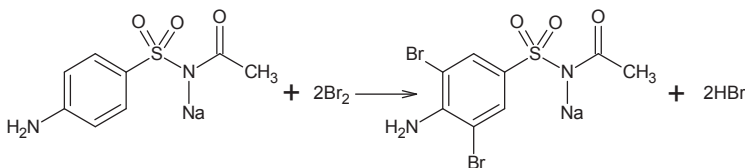
### 1. Фталазол



Специфические примеси	Метод определения
<p>Свободная фталевая кислота</p>	<p>Определяют, прибавляя фенолфталеин.</p> <p>Кислотные свойства фталевой кислоты не дают раствору окраситься в розовый цвет</p>
<p>Норсульфазол</p>	<p>Определяют нитритометрически (по первичной аминогруппе). Содержание норсульфазола не должно превышать допустимые нормы.</p> <p>При отсутствии норсульфазола от прибавления 1 капли 0,1 М раствора нитрита натрия появляется голубое окрашивание</p>

## 2. Решение:

При броматометрическом определении сульфадиметоксина



$$T = \frac{N \times \Theta}{1000} = \frac{0,1 \times 77,58}{1000} = 0,007758 \text{ (г/мл)},$$

$$a = T \times V \times K = 0,007758 \times 15 \times 1,01 = 0,1175 \text{ (г)}.$$

### Билет 13

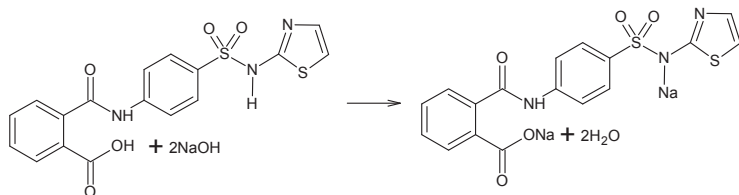
#### 1. Формы выпуска сульфаниламидных препаратов:

- порошок;
- таблетки по 0,3 г и 0,5 г (стрептоцид), 0,2 г и 0,5 г (сульфадиметоксин), 0,25 г и 0,5 г (норсульфазол, сульфадимезин, этазол), 0,5 г (сульфазин, уросульфат, сульфацил-натрий, сульфамонотоксин), 0,2 г (сульфален), 0,35 г (бисептол);
- мазь и линимент стрептоцида и стрептоцида растворимого 5%, сульфазина серебряной соли 1%;
- ампульный раствор этазол-натрия 10% и 20% в/в и в/м и сульфацил-натрия 30% для инъекций;
- глазные капли сульфацил-натрия 20% и 30% (растворы), глазные пленки с сульфацил-натрием и др.

#### 2. Количественное определение фталилсульфатиазола (фталазола).

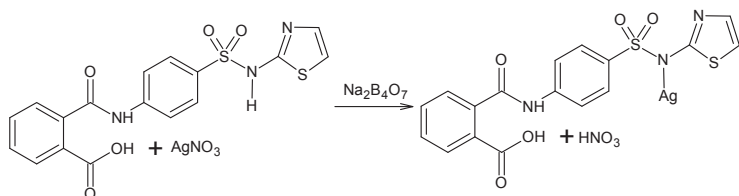
1. Фармакопейный метод: неводное титрование в среде ДМФА.

Титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола. Индикатор — тимоловый синий. Титруют до появления синего окрашивания:



$$\text{Э} = \text{М.м.}/2$$

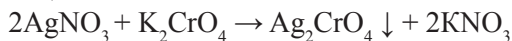
2. Нефармакопейный метод: аргентометрия (по методу Мора):



Проводят в нейтральной среде (в присутствии буры  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , которая нейтрализует  $\text{HNO}_3$ ):



В качестве индикатора используют раствор калий хромата. Титрование проводят до появления оранжево-красного осадка: избыточная капля титранта  $\text{AgNO}_3$  реагирует с индикатором  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  с образованием осадка (хромата серебра) оранжево-красного цвета:



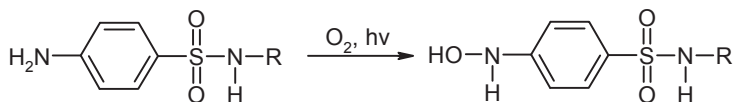
$$\text{Э} = \text{М. м.}$$

## Билет 14

1. Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при хранении. Наиболее легко их окисление происходит в водных растворах. Это определяет необходимость стабилизации растворов данных веществ антиоксидантами: сульфитом (метабисульфитом) натрия. Контроль их качества предусматривает определение цветности растворов.



Характер продуктов окисления зависит от природы окислителя. Доказано, что одним из основных продуктов окисления сульфаниламида и норсульфазола кислородом воздуха и при участии света является гидроксиаминопроизводное:



Так как реакцию окисления катализируют соли тяжелых металлов, ГФ при испытании на чистоту лекарственных веществ этой группы требует определение примеси тяжелых металлов.

Взаимодействие сульфаниамидов с окислителями — калия бромат, хлорамин, калия дихромат и др. — является их общим свойством.

Образование окрашенных продуктов, характерных часто только для одного из них, позволяет осуществлять выбор реактива для надежного определения соответствующего лекарственного вещества.

Так, все сульфаниамиды реагируют с водородом пероксида в присутствии железа (III) хлорида. Однако только стрептоцид образует при этом пурпурное окрашивание, поэтому данная реакция широко применяется для определения стрептоцида в различных лекарственных формах.

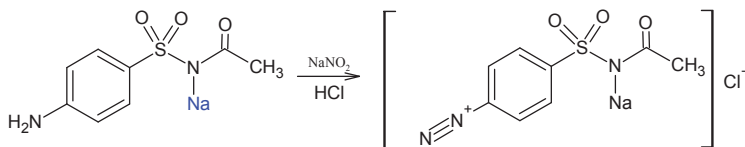
Для уросульфана характерна реакция окисления нитритом натрия при нагревании с образованием продуктов красного цвета.

При окислении хлорамин в щелочной среде при сочетании с фенолом образуются индофеноловые красители.

Сульфаниламид, в частности, образует краситель синего цвета. Эта реакция применяется для количественного фотоколориметрического определения лекарственных веществ этой группы.

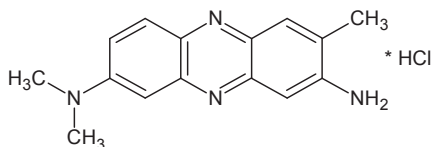
## 2. Решение:

При нитритометрическом определении сульфацил-натрия



$\mathcal{E} = \text{М.м.}$

Индикатор — нейтральный красный. Титрование ведут до пере-  
хода окраски от малиновой к синей.



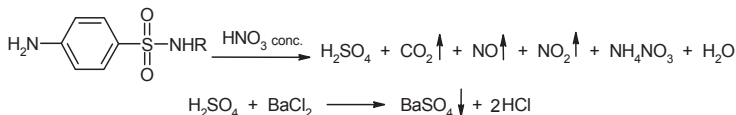
$$\mathcal{E}_{\text{сульфацил-натрия}} = \text{М.м}_{\text{сульфацил-натрия}} = 254,24 \text{ г/моль-экв},$$

$$T = \frac{N \times \mathcal{E}}{1000} = \frac{0,1 \times 254,24}{1000} = 0,02542 \text{ (г/мл)},$$

$$a = T \times V \times K = 0,02542 \times 1 \times 5 = 0,3813 \approx 0,38 \text{ (г)}.$$

## Билет 15

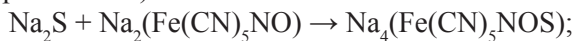
1. Серу сульфамидной группы, содержащуюся во всех сульфа-  
ниламидных препаратах, можно обнаружить после окисления ор-  
ганической части молекулы концентрированной азотной кисло-  
той или сплавления с 10-кратным количеством нитрата калия до  
сульфат-иона, который затем находят с помощью раствора хлори-  
да бария:



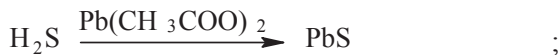
Если сульфаниламидные препараты, помимо серы сульфа-  
мидной группы, содержат серу в гетероциклическом ядре (нор-  
сульфазол, фталазол, этазол), то ее можно открыть нагреванием  
соответствующего лекарственного вещества с 10-процентным рас-

твором гидроксида натрия. Образовавшийся сульфид натрия затем обнаруживают:

– реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание):

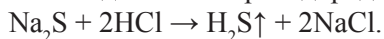


– с помощью ацетата свинца (черное окрашивание):



черное пятно на бумаге

– по выделению сероводорода после добавления кислоты:



## 2. Решение:

При броматометрическом определении сульфина  $\mathcal{E}_{\text{сульфина}} = \text{М.м.}/4$

$\mathcal{E}_{\text{сульфина}} = 214,245/4 = 53,56 \text{ (г/моль-экв)},$

$$T = \frac{N \times \mathcal{E}}{1000} = \frac{0,1 \times 53,56}{1000} = 0,005356 \text{ (г/мл)},$$

$$a = T \times V \times K = 0,005356 \times 15 \times 1,01 = 0,08114 \text{ (г)}.$$

*Учебно-методическое пособие*

*Составители:*

Ольга Александровна Мельникова  
Александр Юрьевич Петров  
Наталья Сергеевна Скосырева

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА,  
СВОЙСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ISBN 978–5–89895–797–1

*Редактор Е. Бортникова  
Корректор Л. Моисеева  
Оформление, верстка А. Шевела*

Оригинал-макет подготовлен:  
Издательство УГМУ  
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310  
Тел.: (343) 214–85–65  
E-mail: [pressa@usma.ru](mailto:pressa@usma.ru)